

**COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIDIABETIC COMBINATION
THERAPY WITH AND WITHOUT METFORMIN IN PATIENTS WITH DIABETES
MELLITUS AND RENAL IMPAIRMENT AT HOSPITAL X, SURAKARTA**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KOMBINASI OBAT ANTIDIABETIKA
DENGAN METFORMIN & TANPA METFORMIN PADA PASIEN
DIABETES MELITUS DENGAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL DI RS X
KOTA SURAKARTA**

Ovikariani ¹⁾ *, Taufiq Ramadhan ²⁾

¹⁾ Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

e-mail* : ovikariani@stikesnas.ac.id

ABSTRACT

Metformin is the first-line therapy for type 2 diabetes mellitus; however, its use in patients with impaired renal function remains controversial. This study aimed to compare the effectiveness of combination antidiabetic therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. A cross-sectional retrospective study was conducted using medical records of patients at Hospital X in Surakarta from January to December 2024. Patients with an estimated glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m² who received combination antidiabetic therapy for at least three months were selected through purposive sampling. Treatment effectiveness was evaluated based on the achievement of HbA1c levels below 7%. A total of 36 patients met the study criteria. The results showed no significant association between age, sex, comorbidities, or stage of chronic kidney disease and glycemic target achievement. None of the patients receiving metformin achieved the HbA1c target, while some patients in the non-metformin group did, although the difference between the two regimens was not statistically significant ($p = 0.076$). In conclusion, combination therapy with metformin did not demonstrate superior effectiveness compared to non-metformin combination therapy in this patient population.

Keywords : type 2 DM, renal impairment, metformin, HbA1c

ABSTRAK

Metformin merupakan terapi lini pertama pada diabetes melitus tipe 2, namun penggunaannya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal masih menjadi perdebatan. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas terapi kombinasi antidiabetika yang mengandung metformin dengan terapi kombinasi tanpa metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal. Penelitian menggunakan desain potong lintang dengan pengambilan data retrospektif dari rekam medis pasien di Rumah Sakit X Kota Surakarta periode Januari - Desember 2024. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode purposive sampling, dengan kriteria inklusi terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi penyakit ginjal kronis (eGFR < 60 mL/menit) yang menggunakan obat antidiabetik secara kombinasi dengan obat antidiabetik lainnya selama minimal 3 bulan dan pasien dengan data rekam medik yang lengkap, serta kriteria eksklusi berupa pasien yang pernah mendapat perawatan intensif dan pasien hemodialisis. Efektivitas terapi dinilai berdasarkan ketercapaian target HbA1c < 7%.

Sebanyak 36 pasien memenuhi kriteria penelitian. Hasil analisis menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin, komorbiditas, dan tingkat penyakit ginjal kronis tidak berhubungan signifikan dengan ketercapaian target terapi. Seluruh pasien yang menggunakan metformin tidak mencapai target HbA1c, sedangkan ketercapaian target ditemukan pada sebagian pasien tanpa metformin, namun perbedaan efektivitas antara kedua kelompok tidak signifikan secara statistik ($p = 0,076$). Disimpulkan bahwa terapi kombinasi dengan metformin tidak menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan terapi tanpa metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih banyak dan memperhitungkan angka awal HbA1c untuk mendapatkan gambaran yang lebih baik dari efektivitas metformin pada pasien gangguan fungsi ginjal.

Kata Kunci : DM tipe 2, gangguan ginjal, metformin, HbA1c

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMt2) merupakan masalah kesehatan global dengan komplikasi penyakit ginjal kronis yang sering dijumpai. Metformin, salah satu obat golongan biguanida, memiliki efikasi yang sudah terbukti dan digunakan sebagai obat lini utama pada terapi farmakologi DMt2 (International Diabetes Foundation, 2017).

Meskipun metformin memiliki profil keamanan yang relatif baik, namun efek samping dari obat yang tergantung dari dosis masih banyak terjadi, seperti efek samping umum seperti masalah gastrointestinal (Blough et al., 2015; Stumvoll et al., 2008) maupun yang serius seperti asidosis laktat (Bonnet & Scheen, 2017). Karena 90 % dari metformin yang digunakan akan dieliminasi oleh ginjal (American Pharmacists Association, 2012; Stumvoll et al., 2008), perbedaan rekomendasi terkait batas fungsi ginjal pada penggunaan metformin masih menimbulkan variasi praktik klinis (Hur et al., 2020; Zanchi et al., 2012). Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan metformin dosis terbatas tetap aman pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal

tertentu, namun data terkait efektivitas klinisnya masih terbatas (Lalau et al., 2018).

Sebagian besar penelitian sebelumnya berfokus pada aspek keamanan metformin, sementara bukti mengenai perbandingan efektivitas regimen antidiabetika yang mengandung dan tidak mengandung metformin pada populasi pasien dengan gangguan fungsi ginjal masih belum konsisten. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas terapi kombinasi antidiabetika dengan metformin dan tanpa metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian cross-sectional dengan pengambilan data secara retrospektif pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi gangguan fungsi ginjal di Rumah Sakit X Kota Surakarta periode Januari – Desember 2024. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi yang digunakan adalah pasien yang memiliki angka eGFR < 60 mL/menit/m², menggunakan obat antidiabetik secara kombinasi dengan obat antidiabetik lainnya selama minimal 3

bulan, dan pasien dengan data rekam medik yang lengkap (terdapat data identitas, regimen pengobatan antidiabetik, kadar kreatinin serum, dan kadar HbA1c pasca 3 bulan terapi). Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien yang pernah dirawat di unit perawatan intensif (ICU) atau telah mendapatkan terapi hemodialisis.

Data pasien dianalisis berdasarkan beberapa kategori : usia (≥ 65 tahun & < 65 tahun), jenis kelamin, ada tidaknya komorbiditas penyakit kronis selain DM & gangguan fungsi ginjal, tingkatan penyakit ginjal kronis berdasarkan nilai eGFR (3a, 3b, 4), jenis terapi (regimen metformin & regimen non-metformin), dan ketercapaian target kadar HbA1c pasca minimal 3 bulan terapi ($\text{HbA1c} < 7\%$ & $\text{HbA1c} \geq 7\%$). Analisis variabel penelitian dilakukan dengan uji statistik *chi-square* (atau Fisher's exact test apabila data tabel memiliki distribusi 2x2).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran data awal berdasarkan diagnosis pasien menghasilkan 3429 pasien yang tercatat pada periode Januari-Desember 2024. Jumlah sampel dihitung dengan rumus Slovin berdasarkan jumlah populasi tersebut (N) dan ambang batas kesalahan (e) sebesar 5 % atau 0,05, yang menghasilkan jumlah sampel minimal sebesar 358,214 atau 359 pasien. Dari keseluruhan populasi, terdapat 36 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan, sehingga penelitian hanya dilakukan pada keseluruhan 36 data pasien tersebut.

Tabel 1 | Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah	%	p
Usia			
< 65 tahun	20	55,6	0,700
≥ 65 tahun	16	44,4	
Jenis Kelamin			
Laki-Laki	17	47,2	0,451
Perempuan	19	52,8	
Komorbiditas			
Ada	23	63,9	0,693
Tidak	13	36,1	
Tingkat PGK			
3a	13	36,1	0,541
3b	12	33,3	
4	11	30,6	

Keseluruhan karakteristik pasien dalam penelitian ini tidak memiliki keterkaitan signifikan pada ketercapaian target terapi. Meski demikian, karakteristik tersebut merupakan faktor risiko yang dapat memicu terjadinya atau memperparah kondisi DMt2 (Achmad et al., 2023; Goossens et al., 2021; Kautzky-Willer et al., 2016; Patel & Raghavani, 2020).

Tabel 2 | Jenis Terapi dan Ketercapaian Target Terapi

Jenis Terapi	Ketercapaian Target		p
	Tercapai	Tidak tercapai	
Tanpa metformin	9	18	0,076
Dengan metformin	0	9	

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok pasien dengan metformin dan

tanpa metformin (Fisher's exact test, 2-sided $p = 0,076$, 1-sided $p = 0,050$).

Penelitian lain yang menggunakan metformin sebagai pembanding juga menunjukkan hasil serupa. Studi Huang dan Lee (2024) menunjukkan bahwa pemberian obat golongan penghambat *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT-2i) memiliki efikasi yang setara dengan kombinasi SGLT-2i dan metformin. Sementara itu, dalam kondisi tertentu seperti adanya penyakit kardiovaskuler, obat golongan SGLT-2i atau agonis reseptor *glucagon-like peptide-1* (GLP-1 RA) dapat digunakan sebagai alternatif lini utama terapi DMt2 (Baker et al., 2021).

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* yang tidak memperhitungkan perbaikan kondisi dari kadar HbA1c awal / *baseline* dari pasien. Rancangan ini dipilih karena lokasi penelitian merupakan rumah sakit rujukan tingkat lanjutan yang tidak memiliki akses lengkap dari hasil pemeriksaan di fasilitas kesehatan pasien sebelumnya. Penelitian *cohort* yang berfokus pada perubahan angka HbA1c ini akan dapat memberikan gambaran efektivitas yang lebih jelas dari kedua kelompok.

Tidak adanya data *baseline* HbA1c juga diduga berpengaruh terhadap ketercapaian target terapi. Pasien dengan *baseline* HbA1c yang sangat tinggi akan berpotensi masuk ke dalam golongan 'tidak mencapai target' meski pasien tersebut menunjukkan perbaikan yang signifikan dibandingkan angka HbA1c awalnya, meskipun metformin tergolong obat yang memiliki efikasi

penurunan glukosa yang tinggi (ElSayed et al., 2025).

Kondisi gangguan fungsi ginjal pada pasien juga berdampak pada target terapi pada pasien tersebut. Selain merusak jaringan ginjal itu sendiri (Vaishali et al., 2025), adanya akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs) dapat mempengaruhi angka HbA1c yang terukur pada pasien gangguan fungsi ginjal, terutama pada pasien yang mengalami anemia & uremia, sehingga membuat angka tersebut menjadi kurang akurat (Dhingra et al., 2024; Tang et al., 2023). Batasan angka HbA1c yang ditetapkan sebagai target terapi dalam penelitian ini adalah angka konservatif, yaitu $< 7 \%$, yang mungkin sulit dicapai oleh pasien yang telah terkonfirmasi menderita penyakit ginjal kronis tingkat lanjut atau penyakit kardiovaskuler parah lainnya (International Diabetes Foundation, 2017). Target yang lebih longgar seperti $7,5 - 8 \%$ berpotensi dapat meningkatkan angka ketercapaian target terapi.

Keterbatasan utama dari penelitian ini terletak pada jumlah sampel yang tidak sesuai dengan hasil perhitungan sampel. Jumlah sampel ini dapat berpengaruh cukup signifikan pada hasil uji statistik karena risiko kesalahan tipe 2 / *false negative* menjadi semakin besar. Hasil signifikansi *1-sided* pada uji Fisher's exact test ($p = 0,050$) menunjukkan tren yang mengarah pada salah satu hipotesis, namun hasil signifikansi *2-sided* yang lebih besar dari 5% membuat hasil tersebut belum dapat dikonfirmasi lebih lanjut. Jumlah sampel kurang ini umumnya disebabkan oleh data pasien yang tidak memenuhi kriteria yang telah ditetapkan.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa keberadaan satu obat spesifik dalam suatu regimen kombinasi tidak serta-merta memberikan pengaruh yang bermakna apabila terbatas pada konteks pengaruh terhadap angka HbA1c atau ketercapaian terapi. Metformin, meskipun memiliki berbagai keunggulan dan diprioritaskan dalam terapi DMt2, dapat disubstitusi dengan terapi antidiabetika lain setelah mempertimbangkan kesesuaian profil efikasi dan keamanan obat tersebut pada pasien.

KESIMPULAN

Terapi kombinasi antidiabetika dengan metformin tidak menunjukkan perbedaan efektivitas yang signifikan dibandingkan terapi kombinasi tanpa metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal.

SARAN

Keterbatasan rancangan penelitian dan jumlah sampel memungkinkan terjadinya bias terhadap hasil, sehingga penelitian lanjutan dengan desain prospektif dan evaluasi perubahan HbA1c diperlukan untuk menilai efektivitas metformin secara lebih komprehensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Direktur RS. X Kota Surakarta beserta seluruh jajaran staf dan tim rekam medis yang telah memberikan izin dan dukungan serta memfasilitasi pengambilan data sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat dan menjadi kontribusi ilmiah dalam upaya

peningkatan kualitas pelayanan terapi obat pada pasien Diabetes Melitus dengan gangguan fungsi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, G. N. V., Yufria, L. N., Rahem, A., & Pristianty, L. (2023). Factors that contribute to blood sugar control in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacy Education*, 23(4), 48–52. <https://doi.org/10.46542/pe.2023.234.4852>
- B Patel, L., & H Raghavani, P. (2020). Renal function impairment and HbA1c level in type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 7(1), 120–123. <https://doi.org/10.18231/j.ijcbr.2020.024>
- Baker, C., Retzik-Stahr, C., Singh, V., Plomondon, R., Anderson, V., & Rasouli, N. (2021). Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? In *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 12). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2042018820980225>
- Blough, B., Moreland, A., & Mora, A. (2015). Metformin-Induced Lactic Acidosis with Emphasis on the Anion Gap. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 28(1), 31–33. <https://doi.org/10.1080/08998280.2015.11929178>
- Dhingra, C., Rao, N., Singh, S., Pathak, A. K., Tiwari, V., Kulshrestha, M. R., & Verma, J. (2024). Comparative Analysis of HbA1c Estimation Using Immunoturbidimetry and High-Pressure Liquid Chromatography Methods in Non-Dialysis Chronic

- Kidney Disease Patients. *EJIFCC*, 35(3), 195–205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39507575>
- ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aleppo, G., Bajaj, M., Balapattabi, K., Beverly, E. A., Briggs Early, K., Bruemmer, D., Echouffo-Tcheugui, J. B., Ekhlaspour, L., Gaglia, J. L., Garg, R., Girotra, M., Khunti, K., Lal, R., Lingvay, I., Matfin, G., Neumiller, J. J., Pandya, N., ... Bannuru, R. R. (2025). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Supplement_1), S181–S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>
- Goossens, G. H., Jocken, J. W. E., & Blaak, E. E. (2021). Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 47–66. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00431-8>
- Huang, C. Y., & Lee, J. K. (2024). Effects of SGLT2 Inhibitors with and without Metformin in High-Risk, Treatment-Naïve Patients with Diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/jcm13051387>
- Hur, K. Y., Kim, M. K., Ko, S. H., Han, M., Lee, D. W., & Kwon, H. S. (2020). Metformin treatment for patients with diabetes and chronic kidney disease: A Korean diabetes association and Korean society of nephrology consensus statement. In *Diabetes and Metabolism Journal* (Vol. 44, Issue 1, pp. 3–10). Korean Diabetes Association. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0004>
- International Diabetes Foundation. (2017). *Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care*. www.idf.org/managing-type2-diabetes
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
- Lalau, J. D., Kajbaf, F., Bennis, Y., Hurtel-Lemaire, A. S., Belpaire, F., & De Broe, M. E. (2018). Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*, 41(3), 547–553. <https://doi.org/10.2337/dc17-2231>
- PERKENI. (2024). *Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2024*. PB PERKENI.
- Stumvoll, M., Häring, H.-U., & Matthaei, S. (2008). Metformin. In B. J. Goldstein & D. Müller-Wieland (Eds.), *Type 2 Diabetes: Principles and Practice* (2nd ed.). Informa Healthcare.
- Tang, M., Berg, A., Rhee, E. P., Allegretti, A. S., Nigwekar, S., Karumanchi, S. A., Lash, J. P., & Kalim, S. (2023). The Impact of Carbamylation and Anemia on HbA1c's Association With Renal Outcomes in Patients With Diabetes and Chronic Kidney

Disease. *Diabetes Care*, 46(1), 130–137.

<https://doi.org/10.2337/dc22-1399>

Vaishali, K., Acharya, C., Kamath, S. U., Amin, R., & Nagri, S. K. (2025). Relationship Between Glycemic Indices and eGFR Values Among Type 2 Diabetes Mellitus Individuals With Chronic Kidney Disease Across Various Progression Stages. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 18. <https://doi.org/10.1177/11795514251362516>

Zanchi, A., Lehmann, R., & Philippe, J. (2012). Antidiabetic drugs and kidney disease: Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. In *Swiss Medical Weekly* (Vol. 142). SMW supporting association. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13629>

