



Apakah Terapi Metformin Meningkatkan Risiko Asidosis Laktat?

Tinjauan dan analisis para ahli baru-baru ini, yang meneliti hubungan antara terapi metformin dengan asidosis laktat memperlihatkan hasil yang sangat menarik: para ahli tidak menemukan hubungan antara terapi metformin dengan peningkatan risiko asidosis laktat.

Metformin merupakan salah satu obat OHO (obat hipoglikemik oral) yang paling sering diberikan sebagai terapi pasien diabetes tipe-2. Dalam tatalaksana diabetes menurut ADA (*American Diabetes Association*), metformin direkomendasikan sebagai terapi lini utama bagi pasien diabetes tipe-2,

bersamaan dengan modifikasi gaya hidup. Metformin bekerja meningkatkan ambilan glukosa perifer, meningkatkan penggunaan glukosa, serta menurunkan pembentukan glukosa di hati (menurunkan glukoneogenesis). Metformin meningkatkan metabolisme anabolik dan meningkatkan



produksi prekursor siklus asam trikarboksilik dengan menurunkan aktifitas dehidrogenase piruvat. Penghambatan aktifitas dehidrogenase piruvat ini juga menyebabkan peningkatan metabolisme piruvat menjadi laktat serta meningkatkan produksi laktat secara keseluruhan.

Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, asam laktat yang berlebihan diekskresi melalui ginjal. Pada pasien-pasien dengan gangguan ginjal, bersihan asam laktat melalui ginjal mengalami gangguan sehingga menyebabkan penumpukan asam laktat dalam tubuh. Peningkatan kadar asam laktat dalam tubuh ini dapat menyebabkan komplikasi asidosis laktat sangat serius dan dapat berakibat fatal. Karena itulah terapi menggunakan metformin disertai dengan label "perhatian" mengenai risiko asidosis laktat, dan perlunya diberikan secara hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Hingga kini, hubungan antara terapi metformin dengan peningkatan risiko asidosis dengan masih kontroversial. Baru-baru ini para ahli telah melakukan tinjauan (review) sistematis terhadap 200 penelitian menggunakan data *Cochrane* (*Cochrane Systematic Review*), dan mengevaluasi kejadian asidosis laktat di antara pasien-pasien yang diberi terapi metformin dan pasien-pasien yang tidak mendapatkan terapi metformin. Dari 100.000 pasien, angka kejadian asidosis laktat adalah 5,1

■ (YYA)

kasus di kelompok terapi metformin dan 5,8 kasus di kelompok terapi non-metformin. Para peneliti yang melakukan tinjauan ini menyimpulkan bahwa metformin tidak berhubungan dengan peningkatan risiko asidosis.

Bodmer dan rekan melakukan analisis terkontrol melibatkan 50.048 pasien diabetes tipe-2 untuk membandingkan kejadian asidosis antara metformin dengan sulfonilurea. Mereka menemukan bahwa dari 100.000 pasien, angka kejadian asidosis laktat pada kelompok pasien yang diterapi metformin adalah 3,3, sedangkan angka kejadian pada kelompok pasien yang diterapi sulfonilurea adalah 4,8. Dalam penelitian ini, semua pasien yang mengalami asidosis laktat (baik dari kelompok metformin maupun kelompok sulfonilurea) memiliki faktor-faktor risiko untuk terjadinya asidosis laktat. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko asidosis laktat adalah setiap penyakit yang berpotensi meningkatkan dan menurunkan produksi asam laktat, seperti gagal jantung, penyakit hati, syok, asupan alkohol, keadaan hipoksia, gagal ginjal, sepsis dan usia lanjut.

Dari hasil tinjauan dan analisa para ahli, tampaknya metformin sendiri tidak meningkatkan risiko asidosis laktat, dan walaupun penggunaan metformin telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir, angka kejadian asidosis laktat tidak meningkat. Para ahli menambahkan juga bahwa sulfonilurea juga tidak berhubungan dengan pe-

ningkatan risiko asidosis laktat.

Para ahli berpendapat bahwa risiko asidosis laktat meningkat bukan karena obat hipoglikemik oralnya (metformin dan OHO lainnya), namun disebabkan karena kondisi pasien dan penggunaan bersamaan dengan obat-obat lain (selain OHO). Diabetes melitus sendiri dapat meningkatkan risiko asidosis, yang mekanismenya belum diketahui dengan pasti. Dalam praktik, profil pasien perlu diperiksa dengan seksama mengenai keadaan atau faktor-faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya asidosis laktat.

SIMPULAN:

- Teori hubungan antara peningkatan risiko asidosis laktat dengan pemberian metformin masih kontroversial.
- Para ahli berpendapat bahwa risiko asidosis lebih banyak berhubungan dengan keadaan atau penyakit yang diderita pasien diabetes tersebut, seperti gagal jantung, penyakit hati, syok, asupan alkohol, keadaan hipoksia, gagal ginjal, sepsis dan usia lanjut.
- Selain itu, penyakit diabetes melitus sendiri diperkirakan meningkatkan risiko asidosis laktat. Para praktisi diharapkan dapat mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat menyebabkan asidosis laktat pada pasien diabetes melitus.

REFERENSI:

1. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonilureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-91.
2. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. *New Understandings, New Uses. Drugs* 2003; 63(18): 1879-94.
3. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD002967
4. Walker JH. Is Metformin Associated with Lactic Acidosis? Abstract. [cited 2009 January 28]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/714920>