



**PROFIL KEAMANAN METFORMIN PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE DUA DENGAN INFEKSI COVID –  
19: TINJAUAN SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

**VERIANTARA SATYA DHIKA**

**1710211106**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

**2021**



**PROFIL KEAMANAN METFORMIN PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE DUA DENGAN INFEKSI COVID –  
19: TINJAUAN SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar**

**Sarjana Kedokteran**

**VERIANTARA SATYA DHIKA**

**1710211106**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

**2021**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Veriantara Satya Dhika

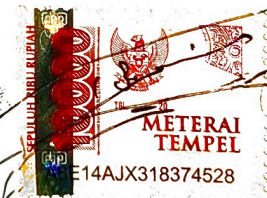
NRP : 171021106

Tanggal : 27 Juli 2021

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 27 Juli 2021

Yang Menyatakan,



Veriantara Satya Dhika

## **PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Veriantara Satya Dhika  
NRP : 1710211106  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**”PROFIL KEAMANAN METFORMIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE DUA DENGAN INFEKSI COVID – 19: TINJAUAN SISTEMATIS”**. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan).

Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta  
Pada Tanggal : 27 Juli 2021

Yang menyatakan,



Veriantara Satya Dhika

## PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh :

Nama : Veriantara Satya Dhika

NRP : 1710211106

Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

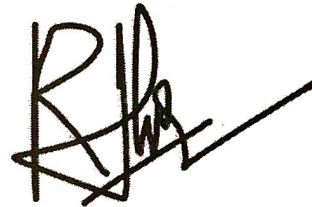
Judul Skripsi : Profil Keamanan Metformin Pada Pasien Diabetes Melitus  
Tipe Dua Dengan Infeksi Covid – 19: Tinjauan Sistematis

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta.



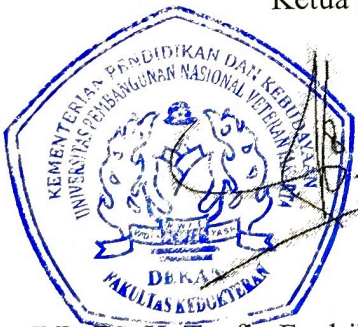
Andri Pramesyanti Pramono, S.Si., M.Biomed., Ph.D.

Ketua Penguji



Dr. Ryan Herardi, Sp.PD., FINASIM.

Pembimbing



DR. Dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M. Kes., M.Pd.I.

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. Mila Citrawati, M.Biomed.

Ketua Program Studi

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 27 Juli 2021

# PROFIL KEAMANAN METFORMIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE DUA DENGAN INFEKSI COVID – 19: TINJAUAN SISTEMATIS

Veriantara Satya Dhika

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Diabetes Melitus (DM) tipe dua menjadi tantangan tersendiri bagi penatalaksanaan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Metformin menjadi pilihan pengobatan bagi pasien DM tipe dua dengan COVID-19. Pada saat ini, belum ada penelitian terkait bagaimana aspek keamanan obat tersebut digunakan pada pasien DM tipe dua yang terinfeksi COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil keamanan metformin pada pasien DM tipe dua dengan infeksi COVID – 19. **Metode Penelitian :** Penelitian ini menggunakan metode berupa tinjauan sistematis dengan data gabungan dari beberapa *database* artikel yang berbeda, yaitu *PubMed, Medline (Ovid), ScienceDirect, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, dan medrxiv.org*. **Hasil :** Sebanyak 23 studi artikel dari tahun 2020-2021 memenuhi kriteria inklusi dan memiliki kualitas sangat baik. Hasil penelitian ini menunjukkan profil keamanan yang cukup baik dilihat dari mortalitas, kelangsungan hidup, admisi RS dan ICU, beberapa penyakit penyerta, risiko komplikasi, diagnosis dan derajat keparahan. **Kesimpulan :** Berdasarkan profil keamanannya, metformin tetap direkomendasikan penggunaannya bagi pasien DM tipe dua dengan infeksi COVID-19.

**Kata Kunci** : DM Tipe Dua, Metformin, Profil Keamanan

# **SAFETY PROFILE OF METFORMIN IN DIABETES MELITUS TYPE TWO PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION: SYSTEMATIC REVIEW**

**Veriantara Satya Dhika**

## **ABSTRACT**

**Background** : Diabetes Mellitus (DM) type two is a challenge for the management of COVID-19. Metformin is the treatment of choice for DM type two patients with COVID-19. At this time, there are no studies related to how the safety aspects of these drugs are used in DM type two patients infected with COVID-19. This study aims to determine the safety profile of metformin in DM type two patients with COVID-19 infection. **Methods** : The method used is systematic with a combination of data from several different database articles, namely PubMed, Medline (Ovid), ScienceDirect, Cochrane Library, ClinicalTrials. gov, and medrxiv.org. **Result** : A total of 23 study articles from 2020-2021 meet the inclusion criteria and are of very good quality. The results of this study indicate a sufficient safety profile in terms of mortality, good life, hospital and ICU admissions, several comorbidities, risk of complications, diagnosis and severity. **Conclusion** : Based on its safety profile, metformin remains a definite use for DM type two patients with COVID-19 infection.

**Keywords** : DM Type Two, Metformin, Safety Profile.

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkah dan karunianya sehingga penulis bisa menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul “Profil Keamanan Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe Dua dengan Infeksi Covid – 19: Tinjauan Sistematis”.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang selalu memberikan dukungan dan bantuannya kepada penulis sejak awal masa perkuliahan sampai dengan saat ini. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. DR. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes., M.Pd.I. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta.
2. Dr. Mila Citrawati, M. Biomed. selaku kepala Program Studi Sarjana Kedokteran serta seluruh dosen pengajar dan staf FK UPN Veteran Jakarta.
3. Dr. Ryan Herardi, Sp.PD., FINASIM. selaku pembimbing dari penulis yang selalu meluangkan waktunya untuk berdiskusi dan memberikan arahan.
4. Andri Pramesyanti Pramono, S.Si., M.Biomed., Ph.D. selaku penguji dari penulis yang memberikan kritik dan juga saran.
5. Kedua orang tua dan kakak kandung penulis, Veven Tauvik, Sri Muji Lestari, dan Vikri Sandya Dhika yang selalu mendukung dan memberi keyakinan serta selalu mendoakan agar proposal skripsi ini terselesaikan dengan baik.
6. Tiara Josephine.G., Achmad Nabil HM, dan Reza Aryanti yang menjadi sahabat seperjuangan dalam penyusunan skripsi.
7. Seluruh mahasiswa FK UPNVJ angkatan 2017.
8. Semua pihak yang sudah membantu dan selalu memberikan dukungan namun tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.



Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat serta membalas kebaikan semua pihak yang sudah terlibat dalam penyusunan proposal skripsi ini. Penulis sadar bahwa dalam penyusunan proposal skripsi masih jauh dari sempurna. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran agar penulis dapat memperbaiki proposal skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Jakarta, 27 Juli 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	iii
PENGESAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR BAGAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Perumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1. Tujuan Umum .....	3
I.3.2. Tujuan Khusus .....	3
I.4. Manfaat Penelitian.....	4
I.4.1. Manfaat Teoritis .....	4
I.4.2. Manfaat Praktis .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
II.1. Landasan teori .....	6
II.1.1. Diabetes Melitus (DM) .....	6
II.1.2. COVID-19.....	23
II.1.3. Hubungan DM dengan COVID-19 .....	43
II.1.4. Metformin .....	47
II.1.5. Profil Keamanan Metformin .....	49
II.2. Penelitian Terkait.....	51
II.3. Kerangka Teori.....	53
II.4. Kerangka Konsep .....	54

BAB III	METODE PENELITIAN .....	55
III.1.	Desain Penelitian .....	55
III.2.	Metode Tinjauan Sistematis.....	55
III.3.	Waktu Penelitian.....	57
III.4.	Strategi Pencarian Literatur .....	57
III.5.	Sumber Data .....	58
III.6.	Kriteria Jurnal .....	58
III.7.	Penilaian Kualitas Literatur .....	59
III.8.	Ekstraksi dan Sintesis Data.....	59
III.9.	Alur Penelitian .....	60
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	61
IV.1.	Hasil Penelitian .....	61
IV.1.1.	Hasil Identifikasi .....	61
IV.1.2.	Hasil Penilaian Kualitas Literatur .....	63
IV.1.3.	Hasil Ekstraksi Data .....	69
IV.1.4.	Hasil Sintesis Data.....	72
IV.2.	Pembahasan .....	103
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	106
V.1.	Kesimpulan.....	106
V.2.	Saran.....	106
DAFTAR PUSTAKA	.....	113
RIWAYAT HIDUP.....		137
LAMPIRAN		

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Peran genetik, lingkungan, regulasi imun, resistensi insulin pada fungsi dan massa sel $\beta$ (Schwartz, S. S., <i>et.al</i> , 2016).....	14
Gambar 2 (A) Egregious eleven, sebuah model yang menunjukkan terdapat 11 jalur menuju hiperglikemi. (B) Tata laksana terkini dengan menyesuaikan jalur hiperglikemi. ....	15
Gambar 3 Mekanisme Lipo-Glukolipotoksisitas sel $\beta$ pada pasien DM tipe 2 (Lytrivi, M., <i>et.al.</i> , 2020).....	16
Gambar 4 RAAS Sekresi enzim renin, termasuk dalam protease aspartil, akan merubah Angiotensinogen menjad dekapitad inaktif i Angiotensin 1. Angiotensin 1 tersebut akan berubah menjadi oktapeptida Angiotensin II dengan bantuan ACE. Angiotensin II akan terdegradasi oleh ACE2 sehingga menjadi Angiotensin 1-7. Angiotensin 1-7 akan mengikat pada mitochondrial assembly receptor (Mas R). Proses ini akan menyebabkan peningkatan sekresi aldosterone, peningkatan tekanan darah dan penghambatan sekresi renin. ....	18
Gambar 5 Struktur dan genom pada virus SARS – CoV 2 A) S: Spike, permukaan glikoprotein (ungu); M: Membran, protein (oranye); N: Nukleokapsid, Protein (biru) dan; E: Envelope, protein (hijau). RNA diliputi protein N. (B) Genom SARS-CoV-2 disusun dengan susunan protein 5'-replicase (ORF1a/b)-structural proteins [spike (S)-envelope (E)-membrane (M)-nucleocapsid (N)]-3'. (Li, Heng, <i>et.al</i> , 2020).....	25
Gambar 6 Pasien perempuan usia 30 tahun, gejala klinis tidak atipikal (A,B): Pemeriksaan CT-Scan; menunjukkan gambaran eksudasi pada kedua paru (bingkai merah); (Chen, H., <i>et.al.</i> , 2020).....	33
Gambar 7 Pasien laki-laki usia 23 tahun; Gejala klinis demam, batuk kering selama lima hari, dan lemas dua hari; terdapat riwayat kontak, tidak terdapat tanda jelas pneumonia dari CT Scan pada kedua paru (Panah merah) (A,B) (Chen, H., <i>et.al.</i> , 2020) .....	34
Gambar 8 Pasien perempuan usia 38 tahun pemeriksaan pertama kali, gambar menunjukkan densitas ground-glass dengan konsolidasi soliter perifer dengan opak pada lobus kanan bawah. Setelah dua hari (B), konsolidasi perifer dengak	

opak berprogresi pada lobus kanan bawah (Kotak merah) (Chen, H., <i>et.al.</i> , 2020) .....	34
Gambar 9 Alveolus tipe dua yang mengalami apoptosis. (Mason, R.J., 2020) ....	38
Gambar 10 Pemahaman terkini bagaimana SARS-CoV-2 diinduksi oleh respon sistem imun pejamu. (Wiersinga, W. J. <i>et al.</i> , 2020) .....	39
Gambar 11 Kejadian <i>Cytokine Storm</i> yang terjadi pada pasien COVID-19. (Singh, V. K. <i>et al.</i> , 2020).....	41
Gambar 12 Mekanisme potensial COVID-19 pada DM (Oliveira, A. L. T. et al., 2020). .....	45
Gambar 13 Struktur Kimia Metformin (Katzung, <i>et.al.</i> ) .....	47
Gambar 14 Flow Diagram (Moher, D., <i>et.al.</i> 2009) .....	56

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Pemeriksaan Penunjang DM (ADA, 2020).....	13
Tabel 2 Profil obat antihiperqlikemik yang tersedia di Indonesia (PERKENI, 2015) .....	22
Tabel 3 Klasifikasi Pasien Covid – 19 (CT Scan: Computed Tomography Scan; Sp O <sub>2</sub> : Saturasi Oksigen) (Yuki K., et.al., 2020) .....	26
Tabel 4 Gejala Klinis pada Orang Dewasa (Zaim S., et.al., 2020).....	27
Tabel 5 Rangkuman Manifestasi Ekstra Respirasi pada Pasien COVID-19 (Lai, C.C., et.al., 2020) .....	30
Tabel 6 Pilihan obat potensial pada pasien COVID-19. (Jean, S.S., et.al., 2020),	42
Tabel 7 Target Kadar Glukosa pada Pasien DM dengan COVID-19 (Parapasan, S. A. & Artasya, R., 2020). .....	46
Tabel 8 Penelitian Terkait .....	51
Tabel 9 Penilaian Kualitas Literatur .....	63
Tabel 10 Item <i>Selection</i> pada NOS Studi Kohort .....	65
Tabel 11 Item <i>Comparability</i> pada NOS Studi Kohort.....	66
Tabel 12 Item <i>Outcome</i> pada NOS Studi Kohort.....	66
Tabel 13 Item <i>Selection</i> pada NOS Studi Kasus Kontrol .....	67
Tabel 14 Item <i>Comparability</i> pada NOS Studi Kasus Kontrol .....	67
Tabel 15 Item <i>Exposure</i> pada NOS Studi Kasus Kontrol .....	68
Tabel 16 Ekstraksi Data .....	69
Tabel 17 Hasil Sintesis Data .....	72
Tabel 18 Penurunan Mortalitas .....	76
Tabel 19 Tidak Berhubungan dengan Mortalitas.....	77
Tabel 20 Tidak Berhubungan dengan Kelangsungan Hidup .....	80
Tabel 21 Berhubungan dengan Kelangsungan Hidup.....	81
Tabel 22 Penurunan Admisi RS .....	82
Tabel 23 Penurunan Admisi ICU .....	82
Tabel 24 Penurunan Waktu Rawat di RS.....	82
Tabel 25 Penurunan Waktu Rawat di ICU.....	83
Tabel 26 Tidak Berhubungan dengan Admisi RS.....	83

Tabel 27 Tidak Berhubungan dengan Waktu Rawat di RS .....	84
Tabel 28 Penurunan Insidensi ARDS .....	85
Tabel 29 Berhubungan dengan ARDS .....	85
Tabel 30 Tidak Berhubungan dengan ARDS.....	86
Tabel 31 Tidak Berhubungan dengan AKI .....	88
Tabel 32 Berhubungan dengan Asidosis.....	89
Tabel 33 Penurunan Insidensi Gagal Jantung .....	91
Tabel 34 Tidak Berhubungan dengan DIC .....	91
Tabel 35 Tidak Berhubungan dengan AHI .....	91
Tabel 36 Tidak Berhubungan dengan Infark Miokard.....	92
Tabel 37 Tidak Berhubungan dengan Cardiac Arrest.....	93
Tabel 38 Penurunan Risiko AIS .....	94
Tabel 39 Tidak Berhubungan dengan Nyeri Punggung .....	94
Tabel 40 Peningkatan Risiko Komplikasi yang Mengancam .....	96
Tabel 41 Tidak Berhubungan dengan Risiko Komplikasi yang Mengancam Jiwa .....	96
Tabel 42 Tidak Berhubungan dengan Diagnosis .....	98
Tabel 43 Tidak Berhubungan dengan Derajat Keparahan .....	98
Tabel 44 Penurunan Risiko COVID-19 sebanyak 30% .....	99
Tabel 45 Tidak Berhubungan dengan Gabungan Nilai Intubasi dan Mortalitas Hari ke- 7.....	101
Tabel 46 Berhubungan dengan Gabungan Nilai Intubasi dan Mortalitas Hari ke- 28.....	101
Tabel 47 Tidak Berhubungan dengan Admisi ICU, Ventilasi Mekanis, atau Kematian di RS .....	102

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori Penelitian .....	53
Bagan 2 Kerangka Konsep.....	54
Bagan 3 Alur Penelitian .....	60
Bagan 4 Hasil Identifikasi Penelitian.....	62



## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Persetujuan Proposal Penelitian

Lampiran 2 Tabel Sintesis Data

Lampiran 3 Tabel *Critical Appraisal Retrospective*

Lampiran 4 Surat Pernyataan Bebas Plagiarisme

Lampiran 5 Uji Turnitin