



## FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEBUTUHAN ASUPAN VITAMIN B12 PENDERITA DMT2 YANG MENGKONSUMSI METFORMIN

### *FACTORS RELATED TO THE NEED FOR VITAMIN B12 INTAKE IN DMT2 PATIENTS WHO CONSUME METFORMIN*

Islah Wahyuni<sup>1\*</sup>, Busyra Hanim<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>D-III KEBIDANAN STIKES PAYUNG NEGERI PEKANBARU

\*Email : [islah\\_fattan@yahoo.co.id](mailto:islah_fattan@yahoo.co.id), 081358683217

Submitted :2020-09-13 , Reviewed :2020-09-14, Accepted :2020-11-22

#### ABSTRAK

Diabetes dikenal sebagai *Silent Killer*, merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga di Indonesia. Berdasarkan Riskesdas 2013-2018 diketahui adanya peningkatan jumlah penderita diabetes mellitus pada usia >15 tahun, dan pada tahun 2020 penderita diabetes diestimasikan terus meningkat di Indonesia. Metformin adalah salah satu obat antidiabetik yang paling banyak digunakan, hampir semua pedoman diseluruh dunia merekomendasikan metformin sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2. Penggunaan metformin yang lama, dosis yang tinggi akan berdampak pada penurunan kadar vitamin B12 didalam darah dan akan mengakibatkan terjadinya keluhan seperti anemia, neuropati, kram kesemutan, mudah lelah, capek dan lain-lain. Tujuan penelitian mengidentifikasi Faktor yang mempengaruhi kebutuhan Asupan Vitamin B12 Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. Sampel penelitian 100 Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 pada 20 Mei – 29 Juli 2020. Hasil penelitian didapatkan tidak ada hubungan Umur dengan asupan vitamin B12 *p value* (0,078), tidak ada hubungan Jenis Kelamin dengan asupan vitamin B12 *p value* (0,796), tidak ada hubungan IMT dengan asupan vitamin B12 *p value* (0,867), Ada hubungan Lama Penggunaan metformin dengan asupan vitamin B12 *p value* (0,048), Ada hubungan Dosis Metformin dengan asupan vitamin B12 *p value* (0,047). Diharapkan Penderita DMT2 selalu meningkatkan dan menjaga asupan vitamin B12.

**Kata kunci** : Vitamin B12; Metformin; Diabetes Melitus tipe 2

#### ABSTRACT

*Diabetes is known as a silent killer, and the third leading cause of death in Indonesia. Based on Riskesdas 2013-2018, it is known that there is an increase in the number of people with diabetes mellitus at age > 15 years and in 2020 diabetes sufferers estimated to increase in Indonesia. Metformin is one of antidiabetic drugs, as guidelines in the world recommend as the first-line treatment for patients with type 2 diabetes mellitus. The factor will have an impact on decreasing vitamin B12 levels in the blood, this will sufferers such as anemia,*



*neuropathy, tingling cramps, fatigue, fatigue and others. The aim is to identify the factor that Affected the Intake of Vitamin B12 in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Sample of research was 100 Type 2 Diabetes Mellitus Patients from 10 May - 25 July 2020. The results showed that there was no relationship age and intake of vitamin B12 (0.078), there was no relationship sex and vitamin B12 intake (0.796), there was no relationship BMI and vitamin B12 intake (0.867), there was a relationship of duration of use value (0.047. Urgent to improve and prevent intake vitamin B12*

**Key words:** *Vitamin B12; Metformin; Diabete Mellitus type 2*

## PENDAHULUAN

Tahun 2017 Indonesia peringkat ke-6 penderita diabetes terbesar didunia, yaitu 10,3 juta jiwa.<sup>(1)</sup> Diabetes dengan komplikasi merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga di Indonesia.<sup>(2)</sup> Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan jumlah penderita diabetes usia diatas 15 tahun menjadi 8,5% dari 5,7% pada tahun 2007. dan tahun 2020 penderita diabetes diestimasikan terus meningkat 21,3% di Indonesia<sup>(3)</sup>.

Diabetes dikenal sebagai silent killer, sering tidak disadari oleh penderitanya dan menimbulkan komplikasi. Diabetes merupakan satu dari empat penyakit tidak menular penyebab kebutaan, serangan jantung, stroke, gagal ginjal dan amputasi kaki<sup>(4)</sup>. Diabetes dapat dicegah hingga 80% dengan menerapkan *healthy life style* dan tatalaksana pengobatan optimum sehingga penderita dapat berumur panjang dan tetap hidup sehat<sup>(1)</sup>. Metformin merupakan obat antidiabetik paling banyak digunakan sebagai pengobatan lini pertama diabetes<sup>(5)</sup>.

Metformin diketahui menyebabkan defisiensi vitamin B12 karena efek pada kerja membran tergantung kalsium di ileum terminal,

mengarah kepada malabsorpsi vitamin B12<sup>(6)</sup>. Studi di Perancis melaporkan sepertiga pasien yang diobati Metformin mengalami penurunan penyerapan vitamin B12, penurunan kadar vitamin B12 dalam darah<sup>(7)(8)</sup>, dan berisiko mengalami anemia<sup>(9)</sup>. Masalah ini terjadi pada penggunaan metformin dalam waktu lama, dosis lebih tinggi dan pada usia lebih tua<sup>(7)</sup>.

Hasil penelitian Iftikhar et.al, 2013 tentang *Prevalence of Vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: A case control study from Pakistan*, dikatakan bahwa defisiensi Vitamin B12 yang terjadi pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 yang menggunakan dosis Metformin rata-rata 1582 mg perhari ( $\pm 632$ ) memiliki kadar vitamin B12 yang normal, sementara yang menggunakan dosis Metformin rata-rata 2100 mg perhari ( $\pm 497$ ) mengalami defisiensi vitamin B12. Perbedaannya signifikan secara statistik dengan nilai  $p < 0,001$ <sup>(6)</sup>.

Vitamin B12 sangat penting untuk pembentukan sel darah merah, fungsi neurologis dan pembentukan DNA. Kekurangan Vitamin B12 menimbulkan gangguan kognitif, masalah saraf (neuropati) dan anemia



sehingga akan mengurangi kualitas hidup penderita diabetes<sup>(10)</sup>. Banyak ahli merekomendasikan menilai kekurangan vitamin B12 saat Metformin dimulai, dan dipantau setiap 1-2 tahun selama terapi<sup>(11)</sup>.

Pada tahun 2018, *American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association College of Endocrinology* mendukung manajemen komprehensif diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dan menyarankan menilai kadar vitamin B12 pasien yang menggunakan Metformin, serta memberikan suplemen jika keluhan neuropati berkembang.<sup>(12)</sup> Asupan makanan penderita diabetes sudah diatur dalam standar menu khusus, namun banyak penderita diabetes mengalami penurunan nafsu makan dan rendahnya kandungan vitamin serta serat dalam diet sehari-hari (13). Disamping itu resep obat yang diberikan dokter tidak menyertakan vitamin B12.<sup>(14)</sup> Penelitian Idris, dkk, 2014, terdapat hubungan bermakna antara pola makan (variabel sayur dan buah yang kurang) terhadap kadar gula darah pasien DM tipe 2 dengan nilai *p value* 0,000.<sup>(15)</sup>

Tidak banyak penelitian yang membahas intake makanan penderita diabetes dalam mencegah defisiensi vitamin B12, sehingga pemenuhan nutrisi menjadi kurang tepat dalam mencegah efek samping obat berupa anemia dan keluhan neuropati. Profil Dinas Kesehatan Kota Pekanbaru 2017 diketahui diabetes mellitus merupakan penyakit tidak menular terbesar ke-2 sebanyak 17.821

penderita. Dari 20 Puskesmas di Kota Pekanbaru, puskesmas dengan jumlah penderita diabetes tertinggi yaitu Puskesmas Rejosari 4723 orang, Puskesmas Lima Puluh 3981 orang, puskesmas Simpang Tiga 3863 orang, puskesmas Sidomulyo RI 2913 orang, dan Puskesmas Harapan Raya 2341 orang

Hasil survey awal pada 5 penderita diabetes diketahui 1 orang (20%) terdiagnosis diabetes sejak 3 tahun yang lalu, 4 orang (80%) terdiagnosis diabetes mellitus sejak > 5 tahun yang lalu, semua penderita mengalami kebas dan kesemutan (100%). Dari fenomena diatas, peneliti melakukan penelitian dengan judul “Faktor-faktor yang mempengaruhi asupan vitamin B12 pada penderita Diabetes Mellitus dengan terapi Metformin di puskesmas yang ada dikota Pekanbaru”

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah *Deskriptif Analitik* dengan Desain *Crosssectional*, Dalam penelitian ini menggambarkan Faktor-faktor yang mempengaruhi asupan vitamin B12 pada penderita Diabetes Mellitus dengan terapi Metformin di puskesmas yang ada dikota Pekanbaru.

Penelitian dilaksanakan di Puskesmas Sidomulyo RI, Puskesmas Lima Puluh, Puskesmas RI Simpang Tiga, Puskesmas Rejosari, dan Puskesmas Harapan Raya di kota Pekanbaru pada 20 Mei – 29 Juli 2020.

Populasi penelitian ini adalah Penderita Diabetes Melitus yang ada di wilayah kerja 5 puskesmas kota Pekanbaru sebanyak 17.821 penderita.



Pengambilan sampel secara *Stratified Random Sampling*, yaitu proses pengambilan sampel melalui proses pembagian populasi kedalam strata, memilih sampel acak sederhana dari setiap stratum, dan menggabungkannya ke dalam sebuah sampel untuk menaksir

parameter populasinya(16). Sampel penelitian berjumlah 100 orang yang menderita Diabetes mellitus Tipe 2.

Instrument penelitian menggunakan Timbangan berat badan, *mikrotoise*, kuesioner dan *history food* dengan sistem *recall intake* / asupan vitamin B12 dalam 24 jam terakhir.

## HASIL

### a. Hubungan Factor Umur Dengan Asupan Vitamin B12

**Tabel 1.1**  
**Hubungan factor Umur dengan asupan vitamin B12 Pada penderita DMT2**

Umur	Asupan B12		Total	P value
	Cukup	Kurang		
< 45 tahun	18	13	31	0,078
≥ 45 tahun	27	42	69	
			100	

Berdasarkan tabel 1.1 dapat dilihat dari 69 responden yang umur ≥45 tahun ditemukan 27 responden asupan vitamin B12 cukup (27%) dan dari 31

responden yang umur <45 tahun ditemukan 18 responden asupan vitamin B12 cukup (18%). Hasil uji statistik diperoleh p = 0,078

**Tabel 1.2**  
**Hubungan Factor Jenis Kelamin Dengan Asupan Vitamin B12 Pada Penderita DMT2**

Umur	Asupan B12		Total	P value
	Cukup	Kurang		
Laki-laki	20	23	43	0,796
Perempuan	28	29	57	
			100	

Berdasarkan tabel 1.2 dapat dilihat dari 57 responden jenis kelamin perempuan ditemukan 29 responden asupan vitamin B12 kurang (29%) dan

dari 31 responden jenis kelamin laki-laki ditemukan 23 responden asupan vitamin B12 kurang (23%). Hasil uji statistik diperoleh p = 0,796



**Tabel 1.3**  
**Hubungan factor IMT dengan asupan vitamin B12**  
**Pada penderita DMT2**

IMT	Asupan B12		Total	P value
	Cukup	Kurang		
Normal	35	42	77	0,867
Overwight/obesitas	10	13	23	
			100	

Berdasarkan tabel 1.3 dapat dilihat dari 77 responden IMT normal ditemukan 42 responden asupan vitamin B12 kurang (42%) dan dari 31

responden IMT overweight/obesitas ditemukan 13 responden asupan vitamin B12 kurang (13%). Hasil uji statistik diperoleh  $p = 0,867$

**Tabel 1.4**  
**Hubungan Factor Lama Mengonsumsi Metformin Dengan Asupan Vitamin B12**  
**Pada Penderita DMT2**

Dosis	Asupan B12		Total	P value
	Cukup	Kurang		
<5 tahun	39	33	72	0,48
$\geq 5$ tahun	9	19	28	
			100	

Berdasarkan tabel 1.4 dapat dilihat dari 72 responden lama mengonsumsi <5 tahun ditemukan 39 responden asupan vitamin B12 cukup

(39%) dan dari 28 responden  $\geq 5$  tahun ditemukan 19 responden asupan vitamin B12 kurang (19%). Hasil uji statistik diperoleh  $p = 0,048$

**Tabel 1.5**  
**Hubungan Factor Dosis Metformin Dengan Asupan Vitamin B12 Pada Penderita DMT2**

Dosis	Asupan B12		Total	P value
	Cukup	Kurang		
1-2x sehari 500-1000mg	31	47	78	0,047
sehari (1500mg)	14	8	22	
			100	



Berdasarkan tabel 1.5 dapat dilihat dari 78 responden dosis obat 1-2x sehari ditemukan 47 responden asupan vitamin B12 kurang (47%) dan dari 22

responden mengkonsumsi 3x sehari ditemukan 14 responden asupan vitamin B12 cukup (14%). Hasil uji statistik diperoleh  $p = 0,047$

## PEMBAHASAN

### a. Factor Umur yang berhubungan dengan asupan vitamin B12

Usia seseorang dihitung sejak hari kelahiran sampai sekarang. Disaat usia seseorang bertambah, maka akan meningkat pula pola berfikirnya dalam menjaga kesehatan diri dan keluarganya(17)

Diabetes mellitus tidak mengenal usia, pada DMT1 terjadi sejak masa kanak-kanak. Sementara DMT2 biasanya pada usia dewasa akibat pola hidup yang tidak sehat, Obesitas, Penyakit lain yang menyertai.(18) Berdasarkan Riskesdas 2013-2018 diketahui adanya peningkatan jumlah penderita diabetes mellitus pada usia > 15 tahun dibandingkan tahun 2007 yaitu 5,7% (2007), 6,9% (2013), 8,5% (2018)<sup>(3)</sup>.

Faktor umur memiliki risiko terjadinya diabetes terutama usia diatas 40 tahun memiliki resiko tinggi mengalaminya, dimana penyakit akan berkembang seiring bertambah usia. *American Diabetes Association (ADA)* merekomendasikan skrining terhadap risiko DMT2 dimulai saat usia 45 tahun. Pemeriksaan gula darah berdasarkan kriteria glukosa plasma, yaitu  $GDP \geq 126$  mg/ dL atau GD2PP atau TTGO  $\geq 200$  mg/dL atau A1C  $\geq 6,5\%$  sehingga pemeriksaan harus

mulai usia 45 tahun pada mereka yang tidak memiliki faktor risiko DMT2(18)

Risiko defisiensi vitamin B12 karena metformin sangat dipengaruhi oleh penambahan usia, dosis yang digunakan, dan lamanya pemakaian.(18) Adanya masalah yang mempengaruhi akan ketersediaan gizi pada penderita DMT2 usia lanjut, seperti penggunaan Metformin sebagai terapi dalam mengontrol gula darah penderita DMT2 dapat menimbulkan reaksi obat pada system pencernaan seperti kembung, mual, muntah, diare, hal ini diduga akibat penggunaan obat tanpa didahului oleh adanya asupan makanan.(18)

Salah satu masalah gizi pada orang lanjut usia adalah status gizi kurang akibat pola makan yang kurang baik dan tidak sehat, hal ini akan berakibat pada kesehatan mereka. Penurunan pola makan dipicu juga oleh rendahnya nafsu makan, jenis dan komposisi makanan tidak cukup, frekwensi makan yang tidak teratur. Pada lanjut usia aturan Pola makan yang tepat dan seimbang dapat dilakukan dengan cara membatasi asupan makanan yang mengandung karbohidrat seperti nasi. Dan bisa ditukar dengan mengkonsumsi ubi, atau nasi merah.(13) (19) Pola makan yang tidak sesuai dengan standar



gizi akan berpengaruh terhadap terjadinya Diabetes Melitus dengan nilai OR=2,758(20)

Asupan makanan penderita diabetes mesti diatur dalam standar menu dan gizi khusus, namun banyak penderita diabetes mengalami penurunan nafsu makan dan rendahnya kandungan vitamin serta serat dalam diet sehari-hari. Disamping itu resep obat yang diberikan dokter tidak menyertakan vitamin B12.(14)

Penderita DM2 mengalami insiden kekurangan vitamin B12 pada mereka yang diobati dengan metformin yang dilaporkan 9,5% hingga 31%.(21) Metformin dapat mengganggu proses penyerapan vitamin B12 dalam usus halus. Metformin juga dapat mengganggu metabolisme kalsium, yang dapat berefek langsung terhadap penurunan penyerapan vitamin B12. karena penyerapan vitamin B12 memerlukan kalsium.(6)

Vitamin B12 tidak diproduksi oleh tubuh, namun banyak terdapat dalam protein hewani. Saat dimakan asam lambung dan enzim pepsin akan membebaskan vitamin B12. Setelah dikeluarkan dari makanan, ia terikat ke R-binder, glikoprotein dalam cairan lambung yang melindungi vitamin B12 dari lingkungan asam yang keras di lambung. Kemudian ia bergerak ke duodenum di mana protease pankreas mendegradasi pengikat-R dari kompleks pengikat-R-vitamin B12. Vitamin B12 bebas kemudian

diikat ke faktor intrinsik (IF), protein glikosilasi yang disekresikan oleh sel parietal lambung. Penyerapan vitamin B12 terjadi di ileum usus kecil. Pada sel ileum, IF-vitamin B12 berikatan dengan reseptor kubilin membentuk kompleks reseptor IF-vitamin B12-cubilin. Kalsium dibutuhkan dalam proses pengikatan ini untuk memperkuat pengikatan. Enterosit ileum kemudian endositosis kompleks reseptor IF-vitamin B12-kubilin. IF-vitamin B12 terlepas dari cubilin. Di sel ileum, lisosom terbentuk. Dalam lyso- beberapa, IF dipecah, dan vitamin B12 dibiarkan bergerak bebas ke dalam serum. Defisiensi vitamin B12 telah dilaporkan akibat penggunaan metformin.(21) Komplikasi yang dapat terjadi akibat kekurangan vitamin B12 seperti anemia dan keluhan neuropati. Komplikasi neuropati pada penderita DM karena factor usia akibat penurunan fungsi tubuh (proses degenerative).(22)

Pada usia lanjut terjadi penurunan intake/asupan makananan harian  $\pm$  5% dari total energi yang dikonsumsi, dan terdapat 30,6% usila yang bermasalah dalam kebiasaan makan disebabkan gangguan gigi,(23) disamping itu adanya perubahan system pencernaan yang mempengaruhi proses penyerapan dan pencernaan pada usus,dikarenakan hilangnya *opioid endogen* dan efek berlebihan dari *kolesistokin*, adanya penurunan sekresi asam dan enzim mengakibatkan timbul



nya anoreksia secara bertahap pada lansia. Adanya atrofi permukaan lambung, kelenjar dan otot pencernaan. Disamping itu akibat perubahan morfologik mulut dan gigi, mengakibatkan susah mengunyah, menelan dan perubahan nafsu makan hingga terjadinya berbagai penyakit(19)

Penelitian Riwu, Subarnas, Lestari 2015, memperlihatkan bahwa penderita DMT2 mayoritas pada rentang usia 40–50 tahun (96,92%) dengan rentang usia rata-rata yaitu 48 tahun.(18) senada dengan penelitian Mildawati, Diani, Wahid, 2019 menunjukkan bahwa usia penderita DMT2 yang paling banyak terdapat pada rentang dewasa tengah (45-65 tahun) yaitu sebanyak 38 orang (45,8%)(22). Hasil penelitian Wardiah, Emilia, 2018, menunjukkan bahwa variabel umur memiliki OR 4,568, makin bertambah umur memiliki peluang 4,568 kali berisiko berpengaruh mengalami diabetes mellitus dibandingkan dengan orang yang berumur lebih muda(20)

Pada penelitian ini kebanyakan responden DMT2 di Puskesmas Kota Pekanbaru Tahun 2020 berdasarkan umur mayoritas  $\geq 45$  tahun sebanyak 69 orang (69%), dan 40% diantaranya sudah berusia lanjut  $>60$  tahun. Tidak terdapat hubungan signifikan antara umur dengan asupan vitamin B12. Pada hakekatnya penderita DMT2 membutuhkan asupan vitamin B12 yang besar dan tinggi, dan nutrisi seimbang dalam meningkatkan

kesehatannya.

Factor usia yang lanjut, tidak bekerja/pensiunan, dan penyakit diabetes yang dideritanya menyebabkan mereka tidak mampu memenuhi asupan nutrisi dengan baik. Ketergantungan terhadap keluarga menjadi tinggi. Kebanyakan penderita DMT2 berada diatas 45 tahun mereka memiliki keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari tentunya, tingkat ketergantungannya kepada anggota keluarga lainnya dalam menjaga kesehatannya saat ini sangat tinggi. Keterbatasan fisik diusia ini membatasi kemampuannya dalam merawat diri, makanan yang diperoleh tergantung yang disajikan oleh anak-anak mereka atau istri mereka. Pengetahuan keluarga tentang susunan menu yang benar dan tepat terhadap diet penderita Diabetes mellitus sangat mempengaruhi akan ketersediaan gizi dan vitamin B12 didalam makanan yang akan dikonsumsinya. Hal ini dapat dilihat dari hasil penelitian bahwa dari 100 responden terdapat 54 responden (54%) Asupan Vitamin B12 kurang.

Perlu pemantauan upaya pemenuhan asupan vitamin B12 selama mengkonsumsi Metformin, sehingga mencegah keluhan yang diakibatkan oleh kondisi kekurangan asupan vitamin B12 pada penderita DMT2.

## **b. Factor Jenis Kelamin yang berhubungan dengan asupan vitamin B12**

*Data World Health*





*Organization* (WHO) 2013, ada 347 orang didunia yang menderita Diabetes Melitus (DM). Proyeksi WHO adalah DM akan menjadi penyebab kematian ke-7 tahun 2030. Riset Riskesdas 2013, diketahui peningkatan jumlah penderita DM dan kejadian DM lebih tinggi pada usia > 15 tahun dan lebih banyak pada wanita dibandingkan laki-laki.(24)

Penderita DM lebih banyak dari kalangan perempuan usia 45-65 tahun dan telah lama mengalami DM, Perempuan lebih tinggi risiko terkena DM yang berkaitan dengan indeks massa tubuh yang besar, sindrom priode haid dan menopause yang menyebabkan menumpuknya lemak yang mengakibatkan terhambatnya suplai glukosa kedalam sel.(22)

Komplikasi neuropati pada penderita DM dapat dipengaruhi oleh factor jenis kelamin, perempuan memiliki resiko 2 kali lipat lebih besar dibandingkan laki-laki. Hal ini diduga hormon *Estrogen* mengganggu penyerapan *iodium* di usus akibatnya proses pembentukan myelin syaraf tidak terjadi. Sementara hormone *Testosteron* menyebabkan laki-laki lebih sedikit mengalami DMT2.(22) Pengaruh pemberian *estrogen* dan *progesteron* pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi mempengaruhi absorpsi vitamin B12 menjadi lebih lama dalam darah.(25)

Komplikasi neuropati dan anemia banyak terjadi pada perempuan, dikarenakan konsumsi Metformin

mempengaruhi penyerapan vitamin B12 lebih lambat oleh hormone *estrogen* dan *progesterone*, mengakibatkan keluhan kebas, neuropati dan anemia lebih sering dialami oleh perempuan penderita DMT2. Asupan vitamin B12 diharapkan dapat mengurangi keluhan yang dialami oleh penderita DMT2.(25)

Hasil penelitian Bai (2011) pada kelompok penderita dengan DMT2 dan kelompok kontrol, kadar adiponektin lebih rendah pada laki-laki, dan statistik memperlihatkan adanya hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan kadar adiponektin dengan nilai  $p = 0.019$  dan  $0.026$ . Penelitian pada manusia dan tikus, diketahui perempuan memiliki plasma yang lebih tinggi terhadap tingkat adiponektin dibandingkan laki-laki, hal ini juga menunjukkan bahwa hormon seksual mengatur produksi adiponektin, meskipun hormon ini masih ada kontroversi, seperti estrogen dan testosteron yang terlibat dalam regulasi kadar adiponektin plasma. Hal ini mungkin dapat menjelaskan fakta bahwa perempuan lebih sensitif terhadap insulin dibandingkan laki-laki.(24)

Hasil penelitian Tigauw, Kapantow, Sondakh, 2014 tentang Hubungan Antara Jenis Kelamin Dengan Kadar Adiponektin Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Kota Manado, diperoleh data bahwa berdasarkan Jenis Kelamin Mayoritas responden adalah



Perempuan sebanyak 57 orang (57%).(26) Dan hasil penelitian Mildawati, Diani, Wahid, 2019 menunjukkan bahwa Jenis kelamin responden penderita DMT2 yang paling banyak yaitu berjenis kelamin perempuan sebanyak 59 orang (71,1%).(22)

Pada penelitian ini, berdasarkan jenis kelamin penderita DMT2 di puskesmas Pekanbaru lebih banyak perempuan yaitu 57 orang (57%). Dan tidak ada hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan asupan vitamin B12 (0,796).

Menurut peneliti meskipun banyak penelitian yang mengemukakan bahwa perempuan lebih memiliki resiko menderita DMT2, namun biasanya perempuan lebih banyak makan, ngemil yang manis-manis dibandingkan kaum pria. Disaat penelitian ini diperoleh data bahwa banyak dari responden memiliki riwayat penggunaan alat kontrasepsi hormonal dimasa lalu, dan memiliki nafsu makan yang kurang, diketahui bahwa 61 responden (61%) dari 100 responden mengalami nafsu makan yang kurang, dan 36 orang (59%) diantaranya adalah berjenis kelamin perempuan.

Menurut hemat peneliti, penderita DMT2 yang perempuan lebih sering terkena risiko anemia dan neuropati dikarenakan risiko haid, menopause dan pola asupan gizi tidak seimbang, disamping itu riwayat kesehatan wanita lebih mudah kelelahan dan tidak memenuhi standar gizi akibat

pekerjaan rumah tangga yang dijalannya selama ini memicunya salah dalam mengkonsumsi asupan makan sehingga kadar gula darahnya tidak terkontrol.

Oleh karenanya penderita DMT2 perlu upaya mengontrol kadar glukosa darah sejak dini ke tenaga kesehatan dengan mengenali faktor risiko terjadinya diabetes melitus pada penderita, serta mengkaji riwayat asupan nutrisi dan vitamin dalam makanan yang dikonsumsi sehari-hari.

### c. **Factor Indeks Massa Tubuh (IMT) yang berhubungan dengan asupan vitamin B12**

Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan suatu alat atau metode sederhana dalam memantau status gizi seseorang, terutama berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan(14). Indeks Massa Tubuh adalah berat badan seseorang dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). (27)

Jumlah penderita obesitas lebih tinggi ditemukan pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Distribusi lemak tubuh juga berbeda antara lemak wanita dan pria, pria lebih sering menderita obesitas viscelar dibanding wanita(14)

Pada orang yang mengalami kegemukan, pembuluh darah di dalam tubuh sudah dipenuhi dengan lemak sehingga insulin tidak bisa masuk dan terserap lagi ke dalam sel jaringan, yang pada akhirnya membuat kadar gula di dalam darah menjadi



tinggi.(20) Obesitas memiliki kaitan dengan resistensi insulin sehingga menghambat penyerapan glukosa ke dalam otot dan sel lemak, dan terjadi peningkatan gula darah (hiperglikemia).(28)

Kebutuhan diet pada penderita Diabetes mesti memenuhi standar gizi yang sudah ada, sehingga membantu menetralkan kadar gula darah. Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan diet penderita DMT2 antara lain : a) Jenis Kelamin : Kebutuhan kalori pada pria lebih besar dibandingkan kebutuhan kalori pada wanita. Kebutuhan kalori pria sebesar 30 kal/kg BBI dan wanita sebesar 25 kal/kg BBI. b) Umur : Untuk pasien usia di atas 40 tahun: kebutuhan kalori dikurangi 5% (untuk dekade antara 40 dan 59 tahun), dikurangi 10% (untuk usia 60 s/d 69 tahun), dan dikurangi 20% (untuk usia di atas 70 tahun). c) Berat Badan : Pada pasien dengan obesitas, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% dari kebutuhan kalori basal (tergantung pada derajat obesitas yaitu apakah obes I atau obes II). Pada pasien dengan underweight, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20-30% dari kebutuhan kalori basal (sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB).(29)

Upaya pengendalian diabetes mellitus dengan cara mengontrol kadar glukosa darah, salah satunya adalah dengan perencanaan makanan atau pengaturan diet tinggi serat. Hasil penelitian Hartanti, 2004 menunjukkan bahwa asupan

serat penderita DMT2 masih kurang dari 25 gram/hari. Ada pengaruh asupan serat makanan terhadap kadar glukosa darah penderita diabetes mellitus ( $p$ -value  $< 0,05$ ).(14)

Asupan vitamin B12 selama penderita mengkonsumsi metformin dapat diberikan dalam bentuk suplemen maupun makanan yang mengandung protein hewani dan nabati.(30) Penderita DMT2 dianjurkan untuk mengkonsumsi sumber karbohidrat tinggi serat, memiliki indeks glikemik rendah dalam makanan, seperti buah-buahan, sayuran, biji-bijian dan kacang-kacangan; termasuk produk susu rendah lemak dan berminyak, ikan; dan mengontrol asupan makanan yang mengandung asam lemak jenuh dan trans.(31)

Penderita DMT2 membutuhkan asupan nutrisi yang cukup, pemberian nutrisi seimbang pada penderita DMT2 agar menjaga status gizi tetap normal dan optimal, mengendalikan kadar glukosa darah, memenuhi kebutuhan nutrisi tubuh penderita.(32) Kebutuhan energi berdasarkan status gizi (IMT) : 2100-2300 kkal untuk status gizi kurang, 1700 -1900 kkal untuk status gizi normal, 1100 -1500 kkal untuk status gizi overweight.(33)

Penderita DMT2 sebaiknya memiliki waktu makan 5-6 kali yang terdiri dari 3 kali makanan utama (pagi, siang dan sore) serta 2-3 kali makanan selingan (snack pagi, sore dan malam).(33) Untuk mendapatkan gambaran asupan gizi dan nutrisi penderita



DMT2 (*food history*) dapat dilakukan penilaian *food recall* 24 jam tentang kebiasaan makan penderita yang didapat dengan menggunakan *food frequency* (FFQ). Aspek yang digali dalam FH adalah: Asupan makanan dan zat gizi dilihat dari pola makan utama, makam selingan, komposisi, serta cara pengolahannya sehingga dapat diperkirakan jumlah asupan zat gizinya. Data-data asupan makan didapat dari wawancara dengan metode *food recall* 24 jam dan juga dilihat dari sisa makanan pasien

Hasil penelitian Wardiah, Emilia, 2018, menunjukkan bahwa variabel IMT berhubungan dengan kejadian DM tipe 2 ( $P=0,006$ ,  $OR=7,14$ ). Dimana responden yang obesitas lebih berisiko 7,14 kali untuk menderita DM tipe 2 dibandingkan yang tidak obesitas. Senada dengan hasil penelitian Yosmar, Almasdy, Rahma 2018, memperlihatkan bahwa Indeks Massa Tubuh (IMT) berpengaruh signifikan terhadap terjadinya diabetes mellitus terutama IMT dengan rentang 30-34 kategori Obesitas dengan level  $p\ value < 0.05$  (28)

Pada penderita diabetes memiliki lingkaran pinggang yang besar, dan berat badan berlebih (*overweight/obesitas*) (34). Penderita diabetes dengan obesitas memiliki lingkaran pinggang yang lebih besar dari 100 cm pada laki-laki dan > 90 cm pada perempuan, dan terdapat risiko 5,19 kali pada penderita yang mengalami obesitas dan lingkaran abdominal

besar menderita penyakit DMT2.(28)

Penderita DMT2 pada penelitian di puskesmas Pekanbaru ini, memiliki IMT mayoritas Normal yaitu 74 responden (74%). Tidak terdapat hubungan signifikan antara IMT dengan asupan vitamin B12 (0,867). Namun meskipun demikian, kebanyakan gula darah responden > 200 mg/dL, Menurut peneliti hal ini terjadi akibat riwayat asupan pola makan responden yang tidak memenuhi standar gizi seimbang. Diharapkan agar responden dapat mengubah pola makan yang sehat, dengan mengurangi makanan yang tinggi karbohidrat, tinggi gula, dan tinggi santan dan lemak akan membantu mengurangi keluhan dan komplikasi anemia dan neuropati penderita DMT2. Memberikan edukasi makanan sehat dan tinggi vitamin B12 sebagai salah satu upaya menurunkan gula darah dan mengurangi gejala kebas, dan kesemutan yang dialami penderita.

Anjuran memperbanyak aktivitas dan gerak tubuh akan membantu melancarkan aliran darah sehingga penderita akan menjadi lebih bugar dan sehat serta olahraga teratur menjadikan glukosa terbakar menjadi energi.

#### **d. Factor Lama menderita DMT2 yang berhubungan dengan asupan vitamin B12**

Penggunaan obat antidiabetik dalam waktu yang lama akan dapat mengakibatkan defisiensi mikronutrien pada penderita DMT2. Sangat



diperlukan pedoman untuk mengidentifikasi factor risiko yang sangat berpotensi pada penderita. Untuk itu dibutuhkan pengelolaan dan pedoman cara terbaik guna mencegah risiko rendahnya asupan vitamin dan mineral dari satndar yang direkomendasikan. Dengan diet sehat, suplementasi diet yang tepat, maka dapat menjadi cara yang praktis dan efektif untuk mempertahankan atau meningkatkan status mikronutrien pada penderita yang berisiko mengalami defisiensi vitamin dan mineral pada orang yang mengonsumsi obat yang diketahui dapat mengganggu status gizinya.(25)

Penderita DM yang mendapatkan metformin jangka panjang lebih dari 6 bulan sangat berisiko mengalami defisiensi vitamin B12 dan sangat dianjurkan untuk mengonsumsi vitamin B12 guna mencegah neuropati dan anemia. Vitamin B12 memiliki efek rekonstruktif dan meningkatkan sintesis *epidermal growth factor* yang merupakan faktor myelotropik, Vitamin B12 dapat memicu regenerasi saraf dan/atau myelinasi dengan adanya akumulasi vitamin B12 eksogen. Oleh karena itu, pasien DM yang memperoleh pengobatan metformin jangka lama (> 6 bulan) disarankan untuk juga memperoleh suplementasi vitamin B12 untuk mencegah terjadinya Neuropati.(26)

Pemakaian metformin dalam jangka panjang terbukti menimbulkan efek klinis yang dipakai selama berbulan-bulan

bahkan bertahun-tahun, akibatnya terjadi kekurangan mikronutrisi dalam tubuh si penderita. namun sayangnya masalah kekurangan nutrisi tidak menjadi perhatian dikarenakan tidak banyak studi yang membahasnya. Banyak petugas kesehatan tidak mengetahuinya apakah penderita mengalami gangguan defisiensi atau kelebihan mikronutrisi. Hal ini baru ditangani dengan serius saat penderita sudah mengalami keluhan dan gejala yang mengarah kepada komplikasi pada organ tubuh.(25)

Penggunaan Metformin dalam jangka waktu lama akan mempengaruhi absorpsi vitamin B12 sehingga Penderita DMT2 yang mengalami anemia megaloblastik mempunyai kadar Haemoglobin lebih rendah,(35) disamping itu komplikasi yang dapat muncul akibat penggunaan obat jangka lama pada penderita DMT2 adalah gangguan gastro intestinal, Genito urinary, Difungsi seksual, kardio vascular.(36)

Hasil penelitian hye ko *et.al* 2014, memperlihatkan bahwa ada hubungan lama mengonsumsi metformin dengan kadar vitamin B12 didalam darah ( $P < 0,001$ ), konsentrasi serum Vitamin B12 penderita DMT2 yang mengonsumsi Metformin lebih dari 10 tahun lebih rendah dibandingkan penderita yang mengonsumsi Metformin 4-10 tahun dan penderita yang mengonsumsi Metformin <4 tahun.(37)

Pada hasil penelitian ini



terdapat perbedaan jumlah penderita yang mengkonsumsi Metformin terbanyak adalah <5 tahun yaitu 61 responden (61%) dan penderita yang mengkonsumsi  $\geq 5$  tahun yaitu 39 responden (39%). Rata-rata lama pemakaian metformin responden adalah 6,7 tahun. Ada pengaruh lama menggunakan Metformin dengan asupan vitamin B12 (0,048). Gejala yang dikeluhkan penderita DMT2 saat penelitian adalah nafsu makan yang kurang 61%, untuk gejala kebas dan kesemutan dikeluhkan sekitar 45% dari responden.

Menurut peneliti, lama pemakaian metformin mempengaruhi pola makan penderita, dikarenakan ada rasa tidak nyaman perut yang dirasakan saat mau makan, mual, kembung, muntah dan terkadang selera makan menurun. Oleh karenanya tenaga kesehatan dapat mengedukasi penderita DMT2 untuk selalu control kerumah sakit maupun puskesmas, cek kadar gula darah rutin setiap bulan, dan memperhatikan asupan vitamin mineral yang cukup bagi tubuh.

**e. Factor Dosis yang berhubungan dengan asupan vitamin B12**

Wile,Toth 2010, menyatakan bahwa Jumlah dosis Metformin berhubungan signifikan dengan masalah *peripheral neuropathy* pada penderita DMT2, dimana lamanya penggunaan obat Metformin berhubungan dengan malabsorpsi vitamin B12 (*cobalamin* [Cbl]) dan peningkatan kadar *homocysteine*

(Hcy) and *methylmalonic acid* (MMA) dalam darah. Jumlah dosis Metformin berhubungan signifikan dengan masalah *peripheral neuropathy* pada penderita DMT2. Kelompok perlakuan yang mengkonsumsi Metformin mengalami penurunan kadar Cbl dan peningkatan MMA puasa dan kadar Kcv. <sup>(8)</sup>

Kombinasi penggunaan dan dosis obat penderita DMT2 mesti diperhatikan oleh dokter klinis yang merawatnya untuk meminimalkan risiko penurunan kadar HbA1c, karena metformin adalah kunci pengobatan dalam menetralkan kadar gula darah penderita. Pada tahap pertama metformin adalah titik penjuruan pengobatan. Jika target kadar HbA1c tidak tercapai dalam 3 bulan, klinisi harus menambahkan obat kedua dari kategori berikut Penghambat DPP-4, Tiazolidinedi, Sulfonilurea, penghambat SGLT2, agonis reseptor GLP-1 dan insulin basal (stadium 2). Pada tahap ketiga (juga tiga bulan kemudian) dan hanya jika target tingkat HbA1c belum tercapai, obat ketiga harus digunakan dari kategori yang berbeda. Akhirnya, pada tahap keempat (setelah tiga bulan tahap 3) dan HbA1c berada di atas tingkat pengobatan, rangkaian pengobatan terdiri dari metformin, insulin basal dan insulin waktu makan atau agonis reseptor GLP-1. <sup>(36)</sup>

Prevalensi gangguan penyerapan vitamin B12, dapat diinduksi oleh metformin, dimana ini adalah obat lini



pertama yang diresepkan dokter pada penderita DMT2, sehingga pemantauan vitamin B12 telah direkomendasikan untuk pasien diabetes tipe 2, terutama mereka yang menjalani pengobatan metformin jangka panjang.(37) Asupan nutrisi yang tinggi vitamin dan mineral, terutama vitamin B12 harus selalu diberikan saat penyuluhan maupun edukasi personal agar penderita bisa menyeimbangkan kepatuhan mengkonsumsi obat dengan efek yang akan ditimbulkan obat dikemudian hari.(38)

Dalam persepsian obat, dokter tidak memberikan resep vitamin B12 secara khusus kepada pasien sebagai obat pendamping metformin<sup>(7)</sup>. Kurangnya asupan vitamin B12 mengakibatkan penderita mengalami masalah neuropathy, kesemutan, Anemia.(39)

Penggunaan Metformin direkomendasikan mulai dari dosis rendah 500– 850 mg (1-2 kali sehari), kemudian dapat ditambahkan secara bertahap 500-850 mg setiap 1-2 minggu hingga tercapai gula darah yang terkontrol, asalkan tidak melebihi dosis maksimum 2500 mg.(18)

Hasil penelitian Iftikhar et.al, 2013 memperlihatkan bahwa defisiensi Vitamin B12 yang terjadi pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang menggunakan dosis Metformin rata-rata 1582 mg perhari ( $\pm$  632) memiliki kadar vitamin B12 yang normal, sementara yang menggunakan dosis Metformin rata-rata 2100 mg perhari ( $\pm$  497)

mengalami defisiensi vitamin B12. Perbedaannya signifikan secara statistik dengan nilai  $p < 0,001$ <sup>(6)</sup>.

Pada penelitian ini dosis Metformin yang diberikan dokter pada penderita DMT2 di puskesmas Pekanbaru adalah disesuaikan dengan kadar gula darah saat mereka kontrol kesana. Dosis harian yang dikonsumsi adalah mulai dari 500-1500 mg (1-3 kali sehari). Semakin tinggi kadar gula penderita maka dosis yang diresepkan adalah 1500 mg/hari atau 3 kali sehari. Dari total pemberian dosis maka mayoritas pemberian dosis penderita adalah 2 kali sehari 58 responden (58%), 3 kali sehari 22 orang (22%), 1 kali sehari 20 responden (20%). Ada hubungan signifikan antara dosis metformin dengan Asupan vitamin B12 (0,047).

Obat vitamin yang diresepkan sebagai pendamping adalah vitamin B kompleks, yang dari pengamatan peneliti mayoritas vitamin ini hanya diberikan pada penderita yang mengalami gula darah tinggi saat berkunjung terutama pada dosis pemakaian 3 kali sehari (1500 mg). Pemberian vitamin B12 dosis tunggal tidak diberikan pada mereka serta tidak ada diberikan persepsian obat yang mengandung kalsium, mereka hanya diberitahukan agar mencukupinya dari asupan nutrisi saja.

Disamping itu jenis pengobatan lainnya yang diberikan pada penderita diabetes termasuk *thiazolidinediones*



(meningkatkan sensitifitas terhadap insulin), agen antiplatelet, HbA1c, atau kadar folat pada subjek dengan dan tanpa anemia(37) Sebuah studi menyatakan bahwa Pemberian 200 mg hidroklorotiazid setiap hari selama empat hari telah terbukti menurunkan kualitas urin kalsium pada individu sehat dan subjek dengan *hiperparatiroidisme*, tetapi tidak pada mereka yang mengidap *hipoparatiroidisme*, begitu juga dengan wanita *osteopenik postmenopause* menunjukkan penurunan kalsium urin(25)

Oleh karena itu sangat penting sekali peran tenaga kesehatan saat penderita DMT2 konsultasi rutin untuk kontrol ke puskesmas guna memeriksa penyakitnya dan mendapatkan pengobatan metformin, diperlukan edukasi yang tepat dalam Menjelaskan pentingnya asupan makanan yang bergizi dan tinggi kandungan vitamin B12.

Jumlah asupan makanan yang mengandung vitamin B12 akan mengindikasikan kadar serum vitamin B12 dalam darah, pencegahan terjadinya kekurangan vitamin B12 dapat dilakukan dengan mengkonsumsi vitamin B12 dalam menu makanan sehari-hari atau dengan pemberian suplemen vitamin B12.

## KESIMPULAN

Faktor Yang Berhubungan Dengan Kebutuhan Asupan Vitamin B12 Penderita DMT2 yang Mengonsumsi Metformin pada 100 responden penelitian menunjukkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara variable umur dengan asupan vitamin B12 penderita DMT2 (0,078), tidak terdapat hubungan signifikan antara variable jenis kelamin dengan asupan vitamin B12 penderita DMT2

(0,796), tidak terdapat hubungan signifikan antara variable IMT dengan asupan vitamin B12 penderita DMT2 (0,867), terdapat hubungan signifikan antara variable lama pemakaian metformin dengan asupan vitamin B12 penderita DMT2 (0,048), terdapat hubungan signifikan antara variable Dosis pemakaian Metformin dengan asupan vitamin B12 penderita DMT2 (0,047), untuk itu sangat dibutuhkan peran aktif tenaga kesehatan dalam pelayanan KIE menjaga asupan vitamin B12 dalam menu makanan sehari-hari penderita DMT2.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih atas bantuan dana penelitian dari Kemenristek Dikti serta pihak STIKes Payung Negeri yang telah memberikan dukungan pada penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. IDF. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019 [Internet]. International Diabetes Federation. 2019. 176 p. Available from: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>
2. Wadja H, Rahman H, Supriyatni N. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Mellitus di UPTD Diabetes Center Kota Ternate Tahun 2018. *J Biosaintek*. 2019;1(1):38–45.
3. KEMENKES RI. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pus Data dan Inf Kementerian Kesehatan RI. 2019;1–8.
4. Soelistijo S, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. Konesus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 Di Indonesia 2015 [Internet]. Perkeni. 2015. 82 p.





- Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://pbperkeni.or.id/wpcontent/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PE-RKENI-2015.pdf&ved=2ahUKEwjy8KOs8cfoAhXCb30KHQb1Ck0QFjADegQIBhAB&usg=AOv>
- Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review. *PLoS One*. 2014;9(6):8–13.
  - Iftikhar R, Kamran SM ehmo., Qadir A, Iqbal Z, bin Usman H. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: a case control study from Pakistan. *Pan Afr Med J*. 2013;16:67.
  - Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3>
  - Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156–61.
  - Kirkiz S, Yarali N, Arman Bilir O, Tunc B. Metformin-induced hemolytic anemia. *Med Princ Pract*. 2014;23(2):183–5.
  - Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Rsheed AMB, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018;13(10):1–15.
  - Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 deficiency: Where do we stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(3):382–98.
  - Khan A, Shafiq` I, Hassan Shah M. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type II Diabetes Mellitus on Metformin: A Study from Khyber Pakhtunkhwa. *Cureus*. 2017;9(8).
  - Dayu Putri V, Dyna F. Standarisasi Ganyong (*Canna edulis* ker) Sebagai Pangan Alternatif Pasien Diabetes Mellitus. *J Katalisator*. 2019;4(2):111.
  - HARTANTI T. PENGARUH ASUPAN SERAT MAKANAN, IMT DAN USIA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PENDERITA DIABETES MELLITUS (STUDI PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RSUD TUGUREJO SEMARANG. 2004;53(9):1689–99.
  - Idris AM, Jafar N, Indriasari R. Hubungan Pola Makan dengan Kadar Gula Darah Pasien Rawat Jalan DM Tipe 2 di Wilayah Kerja Puskesmas Kota makassar. *J Kesehat*. 2014;1–13.
  - masturoh, Imas, Anggita T N. Bahan Ajar rekam Medis dan Informasi Kesehatan (RMIK). kementerian kesehatan Republik Indonesia; 2018.
  - Notoatmodjo S. *Promosi Kesehatan & Ilmu Perilaku*. Jakarta: Rineka Cipta. 2012.
  - Riwu M, Subarnas A, Lestari K. The Correlation of Age Factor, Administration, and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus. *Indones J Clin Pharm*. 2015;4(3):151–61.
  - Sholikhah TAM, Muftiana E, Andarmoyo S. Hubungan Pola



- Makan Dengan Status Gizi Pada Lansia. *Semin Nas Fak Ilmu Kesehat.* 2019;121–7.
20. Wardiah W, Emilia E. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Pada Wanita Usia Reproduksi di Wilayah Kerja Puskesmas Langsa Lama Kota Langsa, Aceh. *J Kesehat Glob.* 2018;1(3):119.
21. Wooley AC, Kerr JL. Monitoring Patients on Metformin: Recent Changes and Rationales. *J Pharm Technol.* 2018;34(1):28–36.
22. Mildawati, Diani N, Wahid A. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Lama Menderita Diabetes dengan Kejadian Neuropati Perifer Diabateik. *Caring Nurs J.* 2019;3(2):31–7.
23. Amran Y, Kusumawardani R, Supriyatiningih N. Determinan Asupan Makanan Usia Lanjut. *Kesmas Natl Public Heal J.* 2012;6(6):255.
24. Valdés-ramos R, Laura GA, Elina MB, Donají BA. Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus. 2015;(April):54–63.
25. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of drug–nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: An update. *Pharmaceutics.* 2018;10(1).
26. Tigauw JH, Kapantow NH, Sondakh RC. Hubungan antara Jenis Kelamin dengan kadar Adiponektin pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Kota Manado. *Fkm Unsrat.* 2014;1:1–7.
27. dr,irianto P\_ilmu gizi .pdf.
28. Yosmar R, Almasdy D, Rahma F. *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinis.* Survei risiko penyakit diabetes melitus terhadap Kesehat Masy kota padang. 2018;5(Agustus 2018):134–41.
29. Decroli ED dr. S-KF. *Diabetes Melitus Tipe 2.* 1st ed. dr. Alexander Kam S, dr. Yanne Pradwi Efendi S dr. GPD dr. AR, editors. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019. 6–8 p.
30. Kesehatan K, Indonesia R, Gizi J, Kesehatan P, Studi P, Iii D. *Studi Kasus Penatalaksanaan Terapi Diet Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe Ii Rawat Inap Di Rumah Sakit Bhayangkara ( Rsb ) Makassar Penderita Diabetes Mellitus Tipe Ii Rawat Inap Di.* 2018;
31. Martyn A. Type 2 diabetes in adults. *Nurs Stand.* 2006;20(30):67.
32. buku ilmu penyakit dalam\_pdf.pdf. Jakarta Pusat: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit dalam; 2015.
33. Rasyid H, Kes M, Pd-kgh S, Gk S. PENGATURAN DIET PADA PASIEN DIABETES MELITUS DAN OBESITAS Diberikan pada Mahasiswa Semester IV. 2017;1–15.
34. Yanti S, Putri VD, Fitriani IM. MILD Terhadap Perilaku Pasien Diabetes Mellitus Di Kelurahan Maharani Rumbai Bukit Pekanbaru. *J Endur.* 2018;3(3):490.
35. Kesehatan BA, Sari L. Hubungan Lama Penggunaan Metformin Penderita Diabetes Melitus. 2018;
36. Okur ME, Karantas ID, Siafaka PI. Diabetes mellitus: A review on pathophysiology, current status of oral medications and future perspectives. *Acta Pharm Sci.* 2017;55(1):61–82.
37. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Han K Do, Park YM, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J*



- Korean Med Sci.  
2014;29(7):965–72.
38. Putri DMP, Minarsih DW. Metode Booklet Diabetes Melitus ( DM ) Meningkatkan Kepatuhan Penyandang DM dalam Manajemen Regimen Terapeutik. Akad Keperawatan YKY Yogyakarta. 2016;001(Dm):10.
39. Owhin SO, Adaja TM, Fasipe OJ, Akhideno PE, Kalejaiye OO, Kehinde MO. Prevalence of vitamin B 12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in a tertiary institution, South-South Nigeria . SAGE Open Med. 2019;7:205031211985343.