

## **PENGARUH PENGGUNAAN METFORMIN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID DIABETES**

**Nurul Faiza**

Department of Forensic Science, Postgraduate School, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Email: nurul.faiza-2018@pasca.unair.ac.id

### **Abstrak**

Pandemi global disebabkan oleh *Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2) atau dikenal sebagai COVID-19. COVID-19 diidentifikasi di China, khususnya di kota Wuhan pada Desember 2019. Kondisi kesehatan individu yang terinfeksi COVID-19 dapat berkembang dari kondisi ringan hingga parah. Adanya komorbid atau penyakit penyerta dapat memperparah kondisi pasien COVID-19. Salah satu komorbid yang paling banyak yaitu diabetes. Metformin merupakan obat yang diberikan kepada pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes. Metformin memiliki bioaktivitas sebagai meningkatkan respon imun, mengurangi replikasi SARS-CoV-2, dan mengurangi pro-inflamasi, sehingga bisa mengurangi masa rawat inap pasien dan mengurangi angka mortalitas terutama pada pasien wanita yang menderita diabetes dan COVID-19.

**Kata Kunci:** COVID-19; Virus Corona; Metformin; Diabetes

### **Abstract**

*A global pandemic caused by the Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2 (SARS-CoV-2) or known as COVID-19. COVID-19 was identified in China, especially in Wuhan city in December 2019. The individual's condition infected with COVID-19 can range from mild to severe. The presence of comorbidities can worsen the condition of COVID-19 patients. One of the most common comorbidities is diabetes. Metformin is a drug given to COVID-19 patients with or without comorbid diabetes. The bioactivity of metformin is increase immune response, decrease SARS-CoV-2 replication, and decrease pro-inflammatory, so that it can reduce patient hospitalization and mortality, especially in female patients with diabetes and COVID-19.*

**Keywords:** Coronavirus; COVID-19; Metformin; Diabetes

Received: 2022-02-20; Accepted: 2022-02-05; Published: 2022-03-10

### **Pendahuluan**

Pada 11 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendeklarasikan bahwa *The Novel Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) sebagai pandemi global. Berdasarkan data WHO pada 14 Oktober 2021, terdapat 239,007,759 kasus positif

COVID-19, diantaranya terdapat 4,871,841 kasus kematian akibat COVID-19 di seluruh dunia. Penyebaran virus corona terjadi sangat cepat dengan kontak langsung maupun tidak langsung. Penularan virus corona secara langsung dapat melalui bersin dan batuk, sedangkan secara tidak langsung dapat menular melalui permukaan benda yang terkontaminasi virus corona. Seseorang yang terinfeksi virus tersebut memiliki gejala ringan sampai berat, sehingga membutuhkan perawatan intensif.

Jumlah kasus positif dan kematian di seluruh dunia terus meningkat, salah satunya akibat adanya badai sitokin atau terjadinya respon inflamasi sistemik terhadap infeksi atau obat - obatan yang menyebabkan aktivasi berlebihan dari sel – sel imun (Tang et al., 2020). Peningkatan jumlah pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit dipengaruhi oleh beberapa faktor, misalnya usia, jenis kelamin, penyakit bawaan atau komorbid. Jenis komorbid hipertensi dan penyakit kardiovaskular memiliki resiko lebih tinggi untuk perawatan intensif (Wang et al., 2020). Selain itu, kondisi hiperglikemia dan adanya komplikasi diabetes meningkatkan keparahan COVID-19 dan mortalitas (Holman et al., 2020), sehingga hubungan antara pengobatan diabetes menjadi perhatian utama pada pasien COVID-19 disertai diabetes (Scheen, Marre, & Thivolet, 2020).

Salah satu obat diabetes yang banyak digunakan untuk pengobatan COVID-19 pada pasien diabetes adalah metformin. Metformin merupakan obat penurun glukosa yang dikonsumsi secara oral yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) dan *European Association for the Study Diabetes* (EASD) (Inzucchi et al., 2015). Obat seperti *Dipeptidyl peptidase 4* (DPP4), analog *Glukagon like Peptide 1* (GLP1), dan *Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT2) memiliki efek samping yang mungkin memperparah kondisi pasien, sehingga tidak direkomendasikan untuk pengobatan pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes. Metformin dilaporkan memiliki kemungkinan bermanfaat sebagai antivirus dengan meningkatkan respon imun (Li et al., 2018) serta mengurangi pro-inflamasi dan kondisi pro-fibrotik (Sharma, Ray, & Sadasivam, 2020). Dalam artikel ilmiah ini, akan dibahas tentang hubungan penggunaan metformin pada pasien COVID-19 dengan diabetes.

### **Metode Penelitian**

Dalam artikel review ini, beberapa data medis atau penelitian diambil dari *medical database* (PubMed, Europe PMC, dan Cochrane library) dan artikel ilmiah lainnya berdasarkan isu, kasus, pengobatan, dan penelitian lanjutan mengenai hubungan COVID-19 dan diabetes.

### **Hasil dan Pembahasan**

Diabetes terjadi karena akumulasi sel imun bawaan yang diaktifkan dalam jaringan metabolisme sehingga menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, terutama IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$ , yang meningkatkan resistensi insulin sistemik dan kerusakan sel (Odegard & Chawla, 2012). Secara global, diabetes diakui sebagai salah komorbid utamapada pasien COVID-19, sehingga menempatkan penderita diabetes tersebut pada

resiko tinggi. Oleh karena itu, sesuai dengan panduan pengobatan dan pencegahan diabetes, untuk tidak menunda atau menghentikan pengobatan diabetes (Crouse *et al.*, 2021). Salah satu obat yang paling banyak digunakan untuk pengobatan diabetes adalah metformin. Metformin sebelum pandemi merupakan obat yang terkait dengan penurunan tingkat mortalitas pada pasien diabetes tipe II. Beberapa studi menjelaskan bahwa metformin mengurangi resiko kematian pasien diabetes yang terinfeksi virus corona. Studi lainnya tidak menemukan hasil serupa, tetapi menemukan bahwa metformin berpengaruh terhadap masa rawat inap pasien tersebut.

Berdasarkan hasil penelitian (Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, 2020), terdapat pasien diabetes yang dirawat karena terinfeksi COVID-19 dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok metformin dan non-metformin. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa 16,9% dari kelompok metformin meninggal dunia, sedangkan 20,2% dari kelompok non-metformin meninggal dunia. Menurut (Wargny *et al.*, 2021), dari 2796 pasien yang diobservasi selama 28 hari dengan pengobatan metformin, 1404 diantaranya bisa pulang dari rumah sakit rata – rata pada hari ke-9 dan 577 pasien lainnya meninggal dunia, sedangkan menurut (Oh & Song, 2021), metformin tidak berpengaruh terhadap angka mortalitas, tetapi berpengaruh terhadap masa rawat inap pasien diabetes yang terinfeksi COVID-19 di Korea Selatan. Di China, terdapat 678 pasien COVID-19 disertai diabetes diobati dengan metformin atau metformin plus dan 535 pasien diobati dengan obat diabetes lainnya selain metformin. Hasil pengamatan dari pasien – pasien tersebut menunjukkan bahwa penggunaan metformin berkaitan dengan terjadinya asidosis, bukan berkaitan dengan kematian. Penggunaan metformin berkorelasi signifikan terhadap dosis metformin, fungsi ginjal, dan keparahan COVID-19 (Cheng *et al.*, 2020). Berbeda dengan penelitian Cheng dkk, penelitian yang dilakukan (Lalau *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa dari 2440 pasien, 1496 diantaranya menggunakan metformin dan memiliki resiko kematian lebih rendah daripada kelompok non-metformin.

Penurunan mortalitas atau masa rawat inap pasien juga dipengaruhi oleh kondisi pasien seperti usia, berat badan, jenis kelamin, status sosial ekonomi, dan penyakit penyerta lainnya. Usia menjadi faktor yang penting dalam proses penyembuhan pasien diabetes dan COVID-19, dimana pasien yang usianya lebih muda cenderung lebih cepat sembuh daripada yang lebih tua. Status sosial ekonomi tinggi akan lebih mudah mengakses perawatan kesehatan sehingga hal-hal yang tidak diinginkan bisa diminimalisir sedangkan status sosial ekonomi menengah ke bawah bersifat sebaliknya.

Dalam konteks jenis kelamin dan berat badan, (Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, 2020) menunjukkan bahwa metformin mengurangi resiko kematian pada wanita yang mengalami obesitas dengan diabetes tipe II. Metformin menghambat aktivasi sel Mast yang dimediasi oleh IgE dan aril hidrokarbon, aktivasi tersebut menunjukkan indikator awal respon inflamasi terhadap SARS-CoV-2 dan kemungkinan terjadinya badai sitokin yang akan datang (Kritas *et al.*, 2020). Pada tikus percobaan yang dilakukan oleh (Mackey *et al.*, 2016) ditemukan bahwa sel Mast dari tikus betina menyebabkan peningkatan yang lebih tinggi pada

faktor nekrosis tumor alfa (TNF- $\alpha$ ) daripada sel Mast dari tikus jantan, sehingga merformin lebih berdampak pada penurunan mortalitas wanita daripada laki – laki. Menurut (Rizos & Elisaf, 2013), hal itu juga dipengaruhi oleh efek hormon dan perubahan epigenetik pada kromosom Y.

Pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan Neutrofil-extracellular traps (NETs), yang merupakan senyawa mikrobiosidal yang mengandung DNA, histon, dan protein. Metformin memiliki sifat untuk menurunkan NETs, sehingga dapat mencegah terjadinya kelebihan NETs yang akan berdampak pada badai sitokin, mikrotumbus, dan sindrom pernapasan akut (ARDS) (Almeida, 2019). Metformin pada sitokin menutup jalur reseptor sitokin AMPK (AMP-activated protein kinase), sehingga mengurangi gen profinflamasi. Sitokin atau badai sitokin sangat berpengaruh pada morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19. Metformin juga dapat mengurangi replikasi virus, dibuktikan dengan peningkatan pH endosomal melalui aktivitas ATPase vacuolar dan atau penukar  $Na^+/H^+$  endosom. Selain itu, penggunaan metformin yang berpengaruh pada kesembuhan pasien COVID-19 yaitu mengurangi replikasi SARS-CoV-2 melalui Orf9c dan Nsp7 (O'Meara, Guo, Swaney, Tummino, & Hüttenhain, 2020), menurunkan kadar glikemia (Bode et al., 2020), menghindari thrombosis (Bikdeli et al., 2020), mengurangi kerusakan oksidatif (Schuiveling, Vazirpanah, Radstake, Zimmermann, & Broen, 2018), dan mengurangi jumlah neutrofil dan perangkap ekstraseluler neutrofil pada pasien diabetes yang terinfeksi COVID-19 (Dalan, 2020).

### **Kesimpulan**

Berdasarkan penjelasan diatas, dapat disimpulkan bahwa metformin mempunyai manfaat atau pengaruh positif terhadap pasien COVID-19, terutama pada pasien diabetes. Metformin dapat mengurangi masa rawat inap pasien bahkan menghindari kematian. Akan tetapi, pada pasien COVID-19 disertai diabetes dalam kondisi parah saat masuk rumah sakit, perlu diperhatikan secara intensif mengenai asidosis laktat, asidosis, serta penurunan fungsi ginjal.

## BIBLIOGRAFI

- Bikdeli, Behnood, Madhavan, Mahesh V, Jimenez, David, Chuich, Taylor, Dreyfus, Isaac, Driggin, Elissa, Nigoghossian, Caroline Der, Ageno, Walter, Madjid, Mohammad, & Guo, Yutao. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973. [Google Scholar](#)
- Bode, Bruce, Garrett, Valerie, Messler, Jordan, McFarland, Raymie, Crowe, Jennifer, Booth, Robby, & Klonoff, David C. (2020). Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(4), 813–821. [Google Scholar](#)
- Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, et al. (2020). Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *Lancet Healthy Longev*, 20, 30033–30037. [Scholar](#)
- Cheng, Xu, Liu, Ye Mao, Li, Haomiao, Zhang, Xin, Lei, Fang, Qin, Juan Juan, Chen, Ze, Deng, Ke Qiong, Lin, Lijin, & Chen, Ming Ming. (2020). Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, 32(4), 537–547. [Google Scholar](#)
- Dalan, Rinkoo. (2020). Metformin, neutrophils and COVID-19 infection. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108230. [Google Scholar](#)
- Holman, Naomi, Knighton, Peter, Kar, Partha, O’Keefe, Jackie, Curley, Matt, Weaver, Andy, Barron, Emma, Bakhai, Chirag, Khunti, Kamlesh, & Wareham, Nicholas J. (2020). Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(10), 823–833. [Google Scholar](#)
- Inzucchi, Silvio E., Bergenstal, Richard M., Buse, John B., Diamant, Michaela, Ferrannini, Ele, Nauck, Michael, Peters, Anne L., Tsapas, Apostolos, Wender, Richard, & Matthews, David R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149.
- Kritas, S. K., Ronconi, G., Caraffa, A. L., Gallenga, C. E., Ross, R., & Conti, P. (2020). Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(1), 9–14. [Google Scholar](#)
- Lalau, Jean Daniel, Al-Salameh, Abdallah, Hadjadj, Samy, Goronflot, Thomas, Wiernsperger, Nicolas, Pichelin, Matthieu, Allix, Ingrid, Amadou, Coralie, Bourron, Olivier, & Duriez, Thierry. (2021). Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19.

- Diabetes & Metabolism*, 47(5), 101216. [Google Scholar](#)
- Li, Lifeng, Wang, Liping, Li, Jieyao, Fan, Zhirui, Yang, Li, Zhang, Zhen, Zhang, Chaoqi, Yue, Dongli, Qin, Guohui, & Zhang, Tengfei. (2018). Metformin-induced reduction of CD39 and CD73 blocks myeloid-derived suppressor cell activity in patients with ovarian cancer. *Cancer Research*, 78(7), 1779–1791. [Google Scholar](#)
- Mackey, Emily, Ayyadurai, Saravanan, Pohl, Calvin S., D’Costa, Susan, Li, Yihang, & Moeser, Adam J. (2016). Sexual dimorphism in the mast cell transcriptome and the pathophysiological responses to immunological and psychological stress. *Biology of Sex Differences*, 7(1), 1–19. [Google Scholar](#)
- O’Meara, Matthew J., Guo, Jeffrey Z., Swaney, Danielle L., Tummino, Tia A., & Hüttenhain, Ruth. (2020). A SARS-CoV-2-human protein-protein interaction map reveals drug targets and potential drug-repurposing. *BioRxiv*. [Google Scholar](#)
- Oh, Tak Kyu, & Song, In. (2021). Metformin use and risk of COVID-19 among patients with type II diabetes mellitus: an NHIS-COVID-19 database cohort study. *Acta Diabetologica*, 58(6), 771–778. [Google Scholar](#)
- Rizos, Christos V, & Elisaf, Moses S. (2013). Metformin and cancer. *European Journal of Pharmacology*, 705(1–3), 96–108. [Google Scholar](#)
- Scheen, André J., Marre, Michel, & Thivolet, Charles. (2020). Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes & Metabolism*, 46(4), 265–271. [Google Scholar](#)
- Schuiveling, Mark, Vazirpanah, Nadia, Radstake, Timothy R. D. J., Zimmermann, Maili, & Broen, Jasper C. A. (2018). Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? *Current Drug Targets*, 19(8), 945–959. [Google Scholar](#)
- Sharma, Swati, Ray, Avik, & Sadasivam, Balakrishnan. (2020). Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108183. [Google Scholar](#)
- Tang, Yujun, Liu, Jiajia, Zhang, Dingyi, Xu, Zhenghao, Ji, Jinjun, & Wen, Chengping. (2020). Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Frontiers in Immunology*, 1708. [Google Scholar](#)
- Wang, Xinhui, Fang, Xuexian, Cai, Zhaoxian, Wu, Xiaotian, Gao, Xiaotong, Min, Junxia, & Wang, Fudi. (2020). Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research*, 2020. [Google Scholar](#)
- Wargny, Matthieu, Potier, Louis, Gourdy, Pierre, Pichelin, Matthieu, Amadou, Coralie, Benhamou, Pierre Yves, Bonnet, Jean Baptiste, Bordier, Lyse, Bourron, Olivier, &

Chaumeil, Claude. (2021). Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide Coronado study. *Diabetologia*, 64(4), 778–794. [Google Scholar](#)

---

**Copyright holder:**

Nurul Faiza (2022)

**First publication right:**

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

**This article is licensed under:**

