

TELAAH PUSTAKA

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN ANEMIA PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS (FACTORS ASSOCIATED WITH ANEMIA AMONG TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENT: A SYSTEMATIC REVIEW)**

**Hendri Tanjaya<sup>1</sup>, Regina Satya Wiraharja<sup>2</sup>, Laurentius Aswin Pramono<sup>2</sup>, Venna<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Jakarta, Indonesia

Email korespondensi: [andrienne.prw@atmajaya.ac.id](mailto:andrienne.prw@atmajaya.ac.id)

**ABSTRAK**

Diabetes melitus tipe 2 (DM2) merupakan penyakit kronik dengan mortalitas yang tinggi dan berdampak pada kesejahteraan masyarakat. Anemia merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada DM2. Beberapa penelitian sudah menggali mengenai faktor-faktor tersebut, tetapi sepengetahuan penulis penelitian-penelitian tersebut masih mendapatkan hasil yang bertentangan dan masih sedikit yang dilakukan di Indonesia. Kajian sistematis ini bertujuan untuk mengetahui factor-faktor yang berhubungan dengan kejadian anemia pada pasien DM2. Kepustakaan pada kajian sistematis ini ditelusuri melalui *database* berupa *Google scholar* dan *Pubmed* dengan kata kunci “diabetes melitus tipe 2”, “faktor risiko” dan “anemia”. Hasil pencarian kepustakaan mendapatkan 977 kepustakaan dengan 9 kepustakaan yang membahas mengenai faktor risiko kejadian anemia pada DM2. Kajian sistematis ini menemukan bahwa usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, durasi penyakit, jenis pengobatan, kadar HbA1c, dan tekanan darah merupakan faktor-faktor yang berkontribusi terhadap kejadian anemia pada DM2. Oleh karena itu, penting untuk memasukkan skrining anemia ke dalam penilaian rutin komplikasi terkait DM yang menargetkan jenis kelamin perempuan, usia yang lebih tua, indeks massa tubuh *overweight*, kontrol glikemik yang buruk, tekanan darah yang tinggi, dan durasi penyakit diabetes yang lama.

**Kata kunci:** anemia, diabetes melitus tipe 2, faktor risiko

**ABSTRACT**

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) imposes massive global burden due to its high mortality and overall impact on an individual's well-being. Anemia is one of the most common complications of T2DM. Several studies have explored these factors, but to the best of the authors' knowledge these studies have yielded conflicting results and only a handful of studies been done in Indonesia. This systematic review aims to understand factors associated to anaemia in T2DM patients. Literatures are gathered from online-based scientific databases, such as Google*

*Scholar and PubMed with keywords “anemia”, “type 2 diabetes mellitus” and “risk factor”. Nine (9) out of 977 literatures studies the prevalence and factors associated to anaemia among T2DM patients. These systematic reviews found that age, gender, body mass index, duration of T2DM, type of treatment, glycemic control and blood pressure contributed to the development of anaemia in T2DM patients. This systematic review suggests to include screening of anaemia among T2DM2 patients targeting patient with older age, female, poor glycemic control, overweight BMI, longer duration of illness and high blood pressure, in order to prevent further health impact of anaemia to T2DM patients.*

*Keywords: anemia, risk factor, type 2 diabetes mellitus*

## **PENDAHULUAN**

World Health Organization (WHO) memperkirakan terdapat peningkatan kasus diabetes sejak tahun 1980 hingga 2014 sejumlah 314 juta kasus. Angka kematian yang disebabkan diabetes sendiri saat ini mencapai 1,5 juta kematian.<sup>1</sup> *International Diabetes Federation (IDF)* memperkirakan bahwa pada tahun 2019, terdapat 8,3% orang di dunia menderita diabetes.<sup>2</sup> Diabetes melitus tipe 2 (DM2) merupakan jenis diabetes yang paling sering ditemukan dalam praktik sehari-hari yang proporsinya sebanyak 90% jika dibandingkan dengan jenis diabetes lainnya.<sup>3</sup> Indonesia menduduki posisi kelima dengan prevalensi DM2 sebanyak 19,5 juta.<sup>2</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar Riskesdas (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada pasien dengan usia di atas 15 tahun sebanyak 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk dengan usia di atas 15 tahun pada hasil Riskesdas 2013 sebanyak 1,5%.<sup>4,5</sup>

Anemia merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada DM2. Anemia tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Beberapa penelitian sudah menggali mengenai faktor-faktor tersebut tetapi sepengetahuan penulis penelitian-penelitian tersebut masih mendapatkan hasil yang bertentangan dan masih sedikit yang dilakukan di Indonesia.<sup>6,7</sup> Oleh karena itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk mengkaji faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian anemia pada DM2 sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan terjadinya anemia tersebut.

## **BAHAN DAN METODE**

Penulis telah melakukan kajian sistematis pada literatur-literatur mengenai anemi untuk memahami penelitian tersebut telah dilakukan dengan mengikuti kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* khususnya pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Literatur ditelusuri melalui

mesin pencarian Pubmed dan *google scholar* dengan kata kunci yang terdiri dari anemia, diabetes mellitus tipe 2, faktor risiko dan beberapa sinonim pencarian lainnya.

Kriteria inklusi yang telah ditetapkan adalah 1) literatur yang membahas mengenai anemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2, 2) literatur berbahasa Indonesia dan Inggris, 3) diterbitkan antara Januari 2015 hingga November 2021. Kriteria eksklusi meliputi artikel *review*, *systematic review* serta *meta-analysis*. *Skrining* dilakukan untuk menyaring literatur yang merupakan duplikasi dengan menggunakan aplikasi Mendeley. Setelah itu, literatur kembali disaring oleh para penulis dengan membaca abstrak serta keseluruhan isinya, berdasarkan kriteria yang telah didefinisikan sebelumnya. Kegiatan ini mengikuti alur dari *Prisma Flow* (skema 1).

Para penulis kemudian mengevaluasi literature-literatur menggunakan kriteria *Joanna Briggs Institute* (JBI). Seleksi bertujuan untuk mengurangi risiko bias dalam menyeleksi data yang akan digunakan dalam kajian sistematis ini. Kriteria JBI terdiri dari 9 pertanyaan yaitu: 1) Apakah kerangka sampel sesuai dengan target populasi?, 2) Apakah peserta penelitian diambil sampelnya dengan cara yang tepat?, 3) Apakah ukuran sampel

memadai?, 4) Apakah subjek penelitian dan *setting* dijelaskan secara rinci?, 5) Apakah analisis data dilakukan dengan cakupan yang memadai dari sampel yang teridentifikasi?, 6) Apakah metode yang valid digunakan untuk mengidentifikasi kondisi?, 7) Apakah kondisi diukur dengan cara yang standar dan dapat diandalkan untuk semua peserta?, 8) Apakah ada analisis statistik yang sesuai?, 9) Apakah tingkat respons memadai, dan jika tidak, apakah tingkat respons yang rendah dikelola dengan tepat?. Risiko bias diklasifikasikan sebagai rendah (skor 0-2), sedang (skor 3-4), dan tinggi (skor 5-9). Literatur yang dipilih adalah literatur dengan tingkat bias rendah dan sedang. Hasil Evaluasi dengan JBI dapat dilihat pada Tabel 1.

Para penulis kemudian membuat tabulasi untuk mengelompokkan literatur-literatur ini berdasarkan karakteristik studi (tujuan, desain, metode pengumpulan data dan jumlah sampel), prevalensi anemia, dan tingkat kemaknaan faktor-faktor yang berhubungan dengan anemia pada pasien DM2. Tabulasi menggunakan *Microsoft Word* (Tabel 2 dan Tabel 3).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian dengan kata kunci yang telah ditetapkan mendapatkan 977 literatur. Sembilan belas dari 977 literatur merupakan duplikasi sehingga didapatkan

sebanyak 958 literatur. Setelah itu, literatur kembali disaring dengan membaca abstrak serta keseluruhan isinya berdasarkan kriteria yang telah didefinisikan sebelumnya. Literatur yang relevan sebanyak 15 literatur. Kemudian 15 literatur, didapati hanya 9 literatur yang tersedia dalam bentuk *full text*. Literatur-literatur yang diikutsertakan dalam kajian

sistematis ini kemudian di evaluasi sesuai dengan kriteria JBI untuk menentukan tingkat bias yang dimiliki oleh literatur. Berdasarkan kriteria JBI, sebagian besar literatur memiliki tingkat bias yang rendah. Hanya dua literatur yang memiliki tingkat bias yang sedang. Oleh karena itu semua studi dapat dimasukkan ke dalam kajian sistematis ini.

**Tabel 1** Evaluasi studi sesuai JBI

| No. | Penulis                     | Pertanyaan* |   |   |   |   |   |   |   |   | Total skor | Risk of bias |
|-----|-----------------------------|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|--------------|
|     |                             | 1           | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |            |              |
| 1.  | Syarofuddin, I              | 0           | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1          | low          |
| 2.  | Driyah, S <i>et al.</i>     | 0           | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2          | low          |
| 3.  | Yogiswara, KS <i>et al.</i> | 0           | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1          | low          |
| 4.  | Saraswati, TD <i>et al.</i> | 1           | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4          | Moderate     |
| 5.  | Nuari, NA                   | 0           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0          | Low          |
| 6.  | Feteh, VF <i>et al.</i>     | 0           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0          | Low          |
| 7.  | Bekele, A <i>et al.</i>     | 0           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0          | Low          |
| 8.  | Hailu, NA <i>et al.</i>     | 0           | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3          | Moderate     |
| 9.  | Barbieri, J <i>et al.</i>   | 0           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0          | Low          |

\*: pertanyaan 1-9 dapat dilihat pada bahan dan metode

### Karakteristik Studi

Kajian sistematis ini mencakup 9 literatur dengan total seluruh sampel berjumlah 1965 pasien DM2. Seluruh literatur merupakan literatur dengan pendekatan *cross sectional* dengan literatur terbaru diterbitkan pada tahun 2021 dan literatur terlama diterbitkan pada tahun 2015. Sebagian besar literatur memiliki

sampel lebih dari 100 pasien, hanya tiga literatur yang memiliki jumlah sampel yang kurang dari 100 pasien. Sebagian besar literatur juga menggunakan data sekunder berupa rekam medik sebagai sumber datanya. Hanya empat literatur yang menggunakan data sekunder berupa rekam medis (Tabel 2).

**Tabel 2** Gambaran karakteristik studi

| No | Penulis, Tahun, Lokasi                      | Tujuan   | Desain         | Sumber Data  | Metode, Jumlah Sampel                   |
|----|---|--|----------------|--|---|
| 1. | Ihya Syarofuddin, 2019, Semarang            | Mengetahui pengaruh DM2 dengan hipertensi terhadap anemia  | Potong Lintang | Rekam medis  | <i>Consecutive sampling</i> , 55        |
| 2. | Srilaning Driyah et al., 2020, Bogor        | Memberikan masukan bagi program intervensi melalui hasil pemeriksaan rutin dapat menjadikan “alarm” bagi penderita DM2 | Potong Lintang | Kuesioner, pemeriksaan hemoglobin                          | <i>Consecutive sampling</i> , 303       |
| 3. | Komang Satvika Yogiswara et al., 2021, Bali | Mengetahui proporsi DM2 dengan anemia dan faktor-faktor yang memengaruhinya  | Potong Lintang | Rekam medis  | <i>Purposive sampling</i> , 100         |
| 4. | Talitha D. Saraswati et al., 2019, Manado   | Mengetahui rerata indeks eritrosit pada pasien pria dengan DM2   | Potong Lintang | Rekam medis  | <i>Purposive sampling</i> , 22          |
| 5. | Nian Afrian Nuari., 2021, Kediri            | Menganalisis hubungan antara kadar hemoglobin dengan durasi penyakit pada pasien DM2                                   | Potong Lintang | Kuesioner, pemeriksaan hemoglobin                          | <i>Purposive sampling</i> , 67          |
| 6. | Vitalis F. Fetez et al., 2016, Douala       | Mengetahui prevalensi dan peran fungsi ginjal dengan faktor lainnya terhadap kejadian anemia pada pasien DM2           | Potong Lintang | Rekam medis  | <i>Purposive sampling</i> , 636         |
| 7. | Bekele, A et al., 2019, Harari              | Mengetahui prevalensi dan faktor yang berhubungan dengan kejadian anemia pada DM2                                      | Potong Lintang | Kuesioner, pemeriksaan hemoglobin                          | <i>Simple random sampling</i> , 374     |
| 8. | Hailu, NA et al., 2019, Tigray              | Mengetahui prevalensi dan faktor yang berhubungan dengan kejadian anemia pada pasien DM2                               | Potong Lintang | Kuesioner, Pengukuran antropometri, Pemeriksaan hemoglobin | <i>Systematic random sampling</i> , 262 |
| 9. | Barbieri J, et al., 2015, Ijuí              | Mengetahui prevalensi dan faktor yang berhubungan dengan kejadian anemia pada DM2                                      | Potong Lintang | Kuesioner, Pengukuran antropometri, Pemeriksaan hemoglobin | <i>Simple random sampling</i> , 146     |

Tabel 3 menunjukkan bahwa prevalensi anemia minimum dan maksimum pada kesembilan literatur tersebut adalah 7,5% oleh Nuari NA dan 41,4% oleh Vitalis F, et al.<sup>8,9</sup> Faktor terkait

yang dilaporkan oleh penelitian yang disertakan adalah usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), durasi penyakit, jenis pengobatan, kontrol glikemik, dan tekanan darah.

**Tabel 3** Prevalensi dan faktor-faktor yang berhubungan dengan anemia pada Pasien DM2

| No | Penulis, Tahun, Jumlah sampel              | Prevalensi Anemia | Faktor-faktor yang Diteliti Sehubungan Anemia pada Pasien DM2 dan Indikator Kemaknaannya |                          |                          |                          |                          |                          |                      |
|----|--|-------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
|    |  |                   | Umur   | Jenis kelamin<br>n       | BMI                      | Lama Sakit               | Jenis Pengobatan         | Kontrol Glikemik (HbA1c) | Tekanan Darah        |
| 1. | Ihya Syarafuddi n, 2019, 55                | 26%               | X<br><i>p</i> =0,21<br>9   | X<br><i>p</i> =0,75<br>9 |                          |                          |                          |                          | X<br><i>p</i> =0,042 |
| 2. | Srilaning Driyah et al., 2020, 303         | 15,8%             |  |                          |                          |                          |                          | X<br><i>p</i> =0,00      |                      |
| 3. | Komang Satvika Yogiswara et al., 2021, 100 | 15%               |  | X<br><i>p</i> =0,34<br>0 | X<br><i>p</i> =0,66<br>7 |                          | X<br><i>p</i> =0,21<br>9 | X<br><i>p</i> =0,459     |                      |
| 4. | Talitha D. Saraswati et al., 2019, 22      | ***               | X*   | X*                       |                          |                          |                          |                          |                      |
| 5. | Nian Afrian Nuari., 2021, 67               | 7,5%              |  |                          |                          | X<br><i>p</i> =0,56<br>5 |                          |                          |                      |
| 6. | Vitalis F. et al., 2016, 636               | 41,4%             | X<br><i>p</i> =0,19  |                          | X<br><i>p</i> =0,00<br>1 | X<br><i>p</i> =0,00<br>1 |                          | X<br><i>p</i> =0,009     | X<br><i>p</i> =0,542 |
| 7. | Bekele, A et al., 2019, 374                | 34,8%             |  | X<br><i>p</i> =0,01      |                          | X<br><i>p</i> =0,01      |                          | X<br><i>p</i> =0,01      |                      |
| 8. | Hailu, NA et al., 2019, 262                | 17,9%             | X<br><i>p</i> =0,01<br>4   | X<br><i>p</i> =0,00<br>2 |                          |                          |                          |                          | X<br><i>p</i> =0,199 |
| 9. | Barbieri J, et al., 2015, 146              | 34,2%             | X<br><i>p</i> =0,27<br>4   | X<br><i>p</i> =0,05      | X<br><i>p</i> =0,12<br>6 |                          |                          |                          | X<br><i>p</i> =0,035 |

\**p-value* tidak tertulis pada literatur

\*\*prevalensi tidak tertulis pada literatur

Kejadian anemia pada pasien DM2 dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain usia, jenis kelamin, IMT, durasi penyakit, jenis pengobatan, kontrol glikemik dan tekanan darah. Beberapa penelitian telah

menyatakan bahwa terdapat hubungan antara anemia dengan diabetes melitus tipe 2. Studi paling awal dilakukan oleh Barbieri et al. dengan total 146 sampel pasien dengan DM2. Hasil yang didapatkan berupa

34,2% dari total sampel mengalami anemia, hipertensi merupakan faktor yang signifikan terhadap kejadian anemia pada DM2, sedangkan usia dan jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian anemia pada DM2.<sup>10</sup>

Studi yang serupa kemudian dilakukan oleh Feteih *et al.* pada tahun 2016. Sampel sebanyak 636 pasien DM2 dengan usia 20 hingga 86 tahun. Studi ini menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi (41,4%) dibandingkan studi oleh Barbieri *et al.*<sup>9,10</sup> Berdasarkan studi ini, usia, durasi penyakit dan kadar HbA1c memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian anemia pada DM2.<sup>9</sup> Studi serupa dilakukan oleh Bekele *et al.* dengan 374 sampel. Studi tersebut menunjukkan bahwa jenis kelamin, khususnya pria, kadar HbA1c dan durasi penyakit juga berhubungan dengan kejadian anemia pada DM2.<sup>11</sup>

Penelitian lainnya juga dilakukan oleh Syarofuddin pada tahun 2018 tentang pengaruh hipertensi terhadap anemia pada pasien DM2. Hasil penelitian menyatakan adanya pengaruh DM2 dengan hipertensi terhadap anemia di RSIA Semarang dimana terdapat 13 pasien anemia dengan DM2 dan tensi normal-prahipertensi, 6 pasien dengan hipertensi derajat 1 dan 7 pasien dengan hipertensi derajat 2.<sup>12</sup> Hipertensi menstimulasi proses inflamasi dengan

menghasilkan IL-6 yang merangsang sintesis hepsidin. Hepsidin akan menahan Fe ke plasma sehingga terjadi anemia.<sup>13</sup>

Studi lainnya dilakukan oleh Hailu *et al.* dengan 262 sampel DM2. Studi ini menunjukkan prevalensi anemia yang lebih rendah yaitu sebesar 18%.<sup>6</sup> Berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Feteih *et al.*, jenis kelamin wanita memiliki risiko terhadap kejadian anemia pada DM2.<sup>9</sup> Hal tersebut juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yogiswara *et al.* bahwa terdapat hubungan antara anemia dengan DM2 dimana jenis kelamin, IMT, jenis pengobatan yang diberikan dan kadar HbA1c memiliki hubungan positif dengan anemia pada DM2.<sup>7</sup> Pada jenis kelamin, hal ini diduga karena lebih buruknya asupan nutrisi pada wanita dan adanya siklus menstruasi bulanan pada wanita.<sup>14</sup> Indeks massa tubuh di atas normal memiliki risiko relatif tinggi terhadap peningkatan jaringan adipokin proinflamasi sehingga dapat menyebabkan peningkatan produksi hepsidin.<sup>10</sup> Kontrol glikemik yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kejadian anemia pada pasien DM2 karena prekursor eritroid menjadi lebih rentan terhadap efek toksisitas glukosa. Efek toksisitas glukosa secara langsung memengaruhi sumsum tulang belakang melalui terjadinya stres oksidatif yang mengganggu fungsi dan perkembangan dari eritrosit.<sup>15</sup> Jenis obat

yang diberikan juga dapat memengaruhi kejadian anemia seperti halnya pengobatan dengan metformin jangka panjang dapat memengaruhi absorpsi vitamin B12 sehingga menyebabkan terjadinya anemia megaloblastic pada pasien DM2.<sup>16</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Driyah *et al.* menyatakan bahwa terdapat korelasi positif yang kuat pada HbA1c dengan Hb dan hematokrit pada responden DM2 terkontrol baik dengan atau tanpa komplikasi gagal ginjal. Sementara itu, penelitian ini juga menunjukkan korelasi negatif lemah terhadap laju filtrasi glomerulus pada responden DM2 tanpa adanya komplikasi gagal ginjal. Dari 303 responden dengan DM2, 48 mengalami komplikasi anemia dan 26 mengalami komplikasi gagal ginjal.<sup>17</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Saraswati *et al.* mengemukakan bahwa tidak terdapat gambaran bermakna dari rerata *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), dan *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC) pada pasien laki-laki dewasa penyandang DM2. Penelitian ini menggunakan sampel pasien dengan rentang usia 25-45 tahun yang hanya berjenis kelamin laki-laki dengan fungsi ginjal yang normal tanpa adanya komplikasi penyakit lainnya.<sup>18</sup> Hal ini mungkin disebabkan karena usia yang lebih muda sehingga belum terjadinya perubahan

karena pasien mengalami DM2 yang belum lama. Penelitian yang dilakukan oleh Nuari juga menunjukkan hasil yang serupa. Penelitian tersebut menyatakan bahwa kadar hemoglobin tidak mempunyai hubungan dengan riwayat lama penderita DM2.<sup>8</sup> Hal ini dapat disebabkan oleh para responden yang memang sejak beberapa bulan terakhir sudah melakukan lima pilar pengendalian diabetes berupa diet, rutin dalam meminum obat, olahraga, dan cek glukosa berkala.

### **Patofisiologi Anemia pada Diabetes Melitus Tipe 2**

Anemia pada pasien DM2 memiliki mekanisme patofisiologi yang beragam. Inflamasi kronik, inhibisi dalam produksi eritropoietin, kerusakan jaringan interstitial pada ginjal, neuropati yang menyebabkan denervasi simpatis nervus efferen pada ginjal dan menurunnya eritropoietin, gangguan metabolisme besi dan hiperglikemia merupakan faktor yang berperan dalam menyebabkan anemia pada DM2. Resistensi insulin yang terjadi pada pasien DM2 menyebabkan penurunan toleransi glukosa pada jaringan adiposa dan otot. Hal tersebut menyebabkan terjadinya penumpukan glukosa pada sirkulasi darah sehingga terjadi kondisi hiperglikemi pada tubuh. Kondisi hiperglikemi dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronis sehingga terjadi pelepasan sitokin



proinflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan INF- $\gamma$ . Peningkatan sitokin proinflamasi ini dapat menghambat proliferasi prekursor eritroid sehingga menyebabkan penurunan respons sumsum tulang terhadap EPO dan menstimulasi makrofag untuk menghasilkan IL-6, dimana IL-6 bekerja pada sel hepatosit untuk memproduksi hepsidin.<sup>19</sup>

Hepsidin berperan sebagai pengatur transpor Fe, absorpsi Fe di usus, mobilisasi Fe pada hati dan daur ulang Fe di makrofag. Peningkatan kadar hepsidin yang berlebih dapat menyebabkan makrofag, hepatosit dan eritrosit menahan Fe sehingga terjadi hipoferremia yang menyebabkan anemia normositik normokrom akibat dari penyakit DM2. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung kronis pada pasien DM2 dapat menyebabkan terjadinya penyakit gagal ginjal kronis (GFR<60 mg/menit/1.73m<sup>2</sup>) sehingga sel tubular ginjal yang berfungsi dalam menghasilkan EPO akan mengalami apoptosis.<sup>20</sup>

Hipertensi secara tidak langsung dapat menyebabkan terjadinya anemia pada pasien DM2. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan pendistribusian glukosa pada tubuh tidak maksimal akibat dari penebalan dinding pembuluh darah. Akumulasi glukosa pada pembuluh darah dan hipertensi menyebabkan terjadinya

inflamasi kronik akibat dari disfungsi endotel.<sup>21</sup>

Metformin merupakan pilihan obat diabetes lini pertama secara per oral. Mekanisme kerja metformin adalah dengan mengurangi kadar glukosa pada darah dengan cara menurunkan produksi glukosa pada hati, absorpsi glukosa pada usus halus dan meningkatkan sensitivitas insulin. Metformin juga berkontribusi dalam menurunkan berat badan dengan cara mengurangi absorpsi karbohidrat pada usus dan tidak menyebabkan terjadinya hipoglikemia.<sup>22</sup> Akan tetapi, metformin dapat menyebabkan anemia karena dapat mengurangi kadar vitamin B12 pada serum. Mekanisme terjadinya hal tersebut sampai saat ini masih belum diketahui. Hipotesis yang ada saat ini ialah metformin mengganggu aksi membrane *calcium-dependent* yang bertanggung jawab dalam penyerapan faktor intrinsik terhadap vitamin B12 di ileum terminalis.<sup>22,23</sup>

## KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, literatur ini membuktikan bahwa anemia merupakan masalah kesehatan pada pasien dengan DM2. Usia, jenis kelamin, IMT, durasi penyakit, jenis pengobatan, kontrol glikemik, dan tekanan darah ditemukan sebagai faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan anemia pada pasien dengan DM2. Oleh karena itu, penting untuk

memasukkan skrining anemia ke dalam penilaian rutin komplikasi terkait DM yang menargetkan jenis kelamin perempuan, usia yang lebih tua, indeks massa tubuh overweight, kontrol glikemik yang buruk, tekanan darah yang tinggi, dan durasi penyakit diabetes yang lama.

### **KONFLIK KEPENTINGAN**

Penulisan kajian sistematis ini tidak terdapat konflik kepentingan.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penulisan kajian sistematis ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organization. Diabetes. 2022 [Sitasi 15 Mar 2023]. Available From: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. International Diabetes Federation. Idf Diabetes Atlas 10th Edition. 2021. Available From: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
3. Cdc. What Is Diabetes? | Cdc. 2020 [Sitasi 15 Mar 2023]. Available From: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>
4. Kementerian Kesehatan Ri. Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan Ri (Infodatin). 2020;
5. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Ri. Hasil Utama Riskesdas 2018. 2018;
6. Hailu Na, Tolessa T, Gufue Zh, Tsegay Ew, Tekola Kb. The Magnitude Of Anemia And Associated Factors Among Adult Diabetic Patients In Tertiary Teaching Hospital, Northern Ethiopia, 2019, Cross-Sectional Study. Plos One. 1 Nov 2020 [Sitasi 15 Mar 2023];15(11):E0240678. Available From: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240678>
7. Yogiswara Ks, Herawati S, Wande N. Gambaran Proporsi Dan Faktor Risiko Anemia Pada Pasien Diabetes Melitus Di Rsup Sanglah, Bali, Indonesia. Intisari Sains Medis | Intisari Sains Medis. 2021;12(1):171–6. Available From: <http://isainsmedis.id/>
8. Nuari Na. Analisis Korelasi Kadar Hemoglobin Dengan Riwayat Lama Menderita Diabetes Mellitus Tipe 2. Journal Of Health Science (Jurnal Ilmu Kesehatan. 2021;Vi(1):1–6. Available From: <https://www.ejournalwiraraja.com/index.php/jik2356-5284>

9. Feteah Vf, Choukem Sp, Kengne Ap, Nebongo Dn, Ngowe-Ngowe M. Anemia In Type 2 Diabetic Patients And Correlation With Kidney Function In A Tertiary Care Sub-Saharan African Hospital: A Cross-Sectional Study. *Bmc Nephrol.* 19 Mar 2016 [Sitasi 15 Mar 2023];17(1). Available From: [/Pmc/Articles/Pmc4799843/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354060/)
10. Barbieri J, Fontela Pc, Winkelmann Er, Zimmermann Cep, Sandri Yp, Mallet Ekv, Et Al. Anemia In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Anemia.* 2015;2015.
11. Bekele A, Roba Kt, Egata G, Gebremichael B. Anemia And Associated Factors Among Type-2 Diabetes Mellitus Patients Attending Public Hospitals In Harari Region, Eastern Ethiopia. *Plos One.* 1 Dec 2019 [Sitasi 15 Mar 2023];14(12):E0225725. Available From: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0225725>
12. Syarufoddin I. Pengaruh Hipertensi Terhadap Anemia Studi Observasional Analitik Pada Pasien Dm Tipe 2 Di Rsi Sultan Agung Semarang Periode. 2018;
13. Amador-Medina Lf. [Anemia In Chronic Kidney Disease] - Pubmed. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014 [Sitasi 15 Mar 2023];52(6):660–5. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354060/>
14. Aldallal Sm, Jena N. Prevalence Of Anemia In Type 2 Diabetic Patients. *J Hematol.* 2018;7(2):57–61.
15. Mahjoub Ar, Patel E, Ali S, Webb K, Astrow A, Kalavar M. Anemia In Diabetic Patients Without Underlying Nephropathy. A Retrospective Cohort Study. *Blood.* 2 Dec 2016;128(22):4809–4809.
16. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations Between Metformin Use And Vitamin B12 Levels, Anemia, And Neuropathy In Patients With Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes.* 1 Sep 2019 [Sitasi 2023 Mar 15];11(9):729–43. Available From: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.12900>
17. Drilaning S, Pradono J. Korelasi Hemoglobin A1c Dengan Hemoglobin Dan Laju Filtrasi Glomerulus Penderita Diabetes

- Dengan Dan Tanpa Komplikasi Gagal Ginjal Kronik Di Bogor. Media Penelitian Dan Pengembangan. 2020 [Sitasi 15 Mar 2023];30(4). Available From: <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/mpk/article/view/3174/2080>
18. Saraswati T, Rotty L, Pandelaki K. Gambaran Indeks Eritrosit Rerata Pada Laki-Laki Dewasa Dengan Diabetes Melitus Tipe 2. E-Clinic. 2019 [Sitasi 15 Mar 2023];7(7). Available From: <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/eclinic/article/view/26832/26422>
19. Atlaw D, Tariku Z. Magnitude And Factors Associated With Anemia Among Diabetic Patients In Ethiopia: A Systematic Review And Meta-Analysis. Sage Open Med. Jan 2021 [Sitasi 2023 Mar 15];9:205031212110311. Available From: [/Pmc/Articles/Pmc8274127/](https://pmc/articles/pmc8274127/)
20. Angelousi A, Larger E. Anaemia, A Common But Often Unrecognized Risk In Diabetic Patients: A Review. Diabetes Metab. Feb 2015 1;41(1):18–27.
21. Kim MJ, Lim NK, Choi SJ, Park HY. Hypertension is an independent risk factor for type 2 diabetes: the Korean genome and epidemiology study. Hypertension Research. 2015 Nov 1 [Sitasi 2023 Jun 12];38(11):783. Available from: [/pmc/articles/PMC4644940/](https://pmc/articles/pmc4644940/)
22. Albai O, Timar B, Paun DI, Sima A, Roman D, Timar R. Metformin Treatment: A Potential Cause Of Megaloblastic Anemia In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 [Sitasi 2023 Mar 15];13:3873. Available From: [/Pmc/Articles/Pmc7586010/](https://pmc/articles/pmc7586010/)
23. Kim J, Ahn Cw, Fang S, Lee Hs, Park Js. Association Between Metformin Dose And Vitamin B12 Deficiency In Patients With Type 2 Diabetes. Medicine. 2019 Nov 1 [Sitasi 15 Mar 2023];98(46):E17918. Available From: [/Pmc/Articles/Pmc6867725/](https://pmc/articles/pmc6867725/)