

ANALISIS REPORTING ODDS RATIO EFEK SAMPING GASTROINTESTINAL PADA METFORMIN BERDASARKAN DATA FAERS 2025

Annisa Abdi Ghifari

Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Abdurrah, Indonesia

Email: annisa.abdighifari@univrab.ac.id

Informasi	Abstract
Volume : 3 Nomor : 2 Bulan : Februari Tahun : 2026 E-ISSN : 3062-9624	<i>Latar Belakang: Metformin merupakan terapi lini pertama pada diabetes melitus tipe 2 dan diketahui memiliki efek samping gastrointestinal. Database FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) dapat digunakan untuk mendeteksi sinyal farmakovigilans. Tujuan: Menganalisis hubungan antara penggunaan metformin dan kejadian efek samping gastrointestinal berdasarkan database FAERS. Metode: Studi observasional retrospektif menggunakan data FAERS kuartal pertama tahun 2025. Efek samping gastrointestinal didefinisikan sebagai laporan dengan Preferred Term (PT): nausea, vomiting, dan diarrhoea. Analisis dilakukan menggunakan metode disproporsionalitas melalui perhitungan Reporting Odds Ratio (ROR) dengan uji chi-square menggunakan aplikasi Uji Statistik. Hasil: Dari 2.008.162 laporan yang dianalisis, diperoleh nilai ROR sebesar 0,376 (IK95%: 0,371–0,382; $p < 0,001$). Kesimpulan: Terdapat hubungan signifikan antara metformin dan laporan efek samping gastrointestinal dalam database FAERS, dengan keterbatasan inheren sistem pelaporan spontan.</i> Keyword: metformin, FAERS, farmakovigilans, gastrointestinal

A. PENDAHULUAN

Metformin merupakan terapi lini pertama untuk diabetes melitus tipe 2 dan direkomendasikan secara luas dalam berbagai pedoman klinis internasional karena efektivitas, profil keamanan yang relatif baik, serta manfaat terhadap luaran kardiometabolik.¹ Selain itu, metformin juga digunakan pada kondisi lain seperti prediabetes dan sindrom ovarium polikistik.

Efek samping yang paling sering dilaporkan terkait penggunaan metformin adalah gangguan gastrointestinal, terutama mual, muntah, dan diare.² Mekanisme yang mendasari efek ini belum sepenuhnya dipahami, namun diduga berkaitan dengan peningkatan konsentrasi serotonin intestinal, perubahan motilitas gastrointestinal, modulasi mikrobiota usus, serta efek langsung terhadap mukosa usus.² Walaupun umumnya bersifat ringan hingga sedang dan sering membaik dengan titrasi dosis atau penggunaan sediaan lepas lambat, efek ini dapat memengaruhi kepatuhan pasien terhadap terapi.

Pemantauan keamanan obat pascapemasaran dilakukan melalui sistem farmakovigilans, salah satunya adalah FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FAERS merupakan sistem pelaporan spontan yang mengumpulkan laporan efek samping obat dari tenaga kesehatan, industri farmasi, dan masyarakat.³ Analisis disproporsionalitas, termasuk perhitungan *Reporting Odds Ratio* (ROR), merupakan metode yang umum digunakan untuk mendeteksi sinyal keamanan dalam database pelaporan spontan.⁴

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis *Reporting Odds Ratio* efek samping gastrointestinal pada metformin berdasarkan data FAERS tahun 2025 guna mengidentifikasi adanya sinyal farmakovigilans secara statistik.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional retrospektif yang menggunakan data sekunder dari kuartal pertama tahun 2025 yang diperoleh melalui sistem *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (Potter et al., 2025). FAERS merupakan database pelaporan spontan yang dikelola oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk memantau keamanan obat pascapemasaran. Data diunduh dari situs resmi FDA dan mencakup beberapa file utama dalam struktur FAERS, yaitu file *DEMO* (data demografi pelapor dan pasien), *DRUG* (informasi obat yang dilaporkan), serta *REAC* (reaksi atau efek samping yang dilaporkan). Proses ekstraksi data dilakukan dengan mengidentifikasi laporan yang mencantumkan metformin sebagai obat suspek (*suspect drug*) pada file *DRUG*, kemudian dilakukan penggabungan dengan file *DEMO* dan *REAC* berdasarkan variabel *PRIMARYID* sebagai identifikasi unik laporan.

Efek samping gastrointestinal didefinisikan berdasarkan *Preferred Terms* (PT) dalam sistem klasifikasi *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), yaitu *nausea*, *vomiting*, dan *diarrhoea*. Laporan yang memuat salah satu dari PT tersebut dikategorikan sebagai kejadian gastrointestinal positif.

Untuk menjaga integritas data, duplikasi laporan diidentifikasi berdasarkan *PRIMARYID* dan hanya satu entri unik yang dimasukkan dalam analisis akhir. Seluruh data yang telah dibersihkan kemudian digunakan untuk analisis disproporsionalitas melalui perhitungan *Reporting Odds Ratio* (ROR). Analisis Disproporsionalitas dilakukan menggunakan matriks kontingensi 2×2 sebagai berikut:

	GI (+)	GI (-)
Metformin	a	b
Non-metformin	c	d

Reporting Odds Ratio dihitung dengan rumus:

$$ROR = (a \times d) / (b \times c)$$

Interval kepercayaan (IK) 95% dihitung menggunakan pendekatan logaritmik standar. Uji *chi-square* digunakan untuk menilai signifikansi statistik dengan batas kemaknaan $p < 0,05$. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan data FAERS kuartal pertama tahun 2025, diperoleh total 2.008.162 laporan yang memenuhi kriteria analisis (Tabel 1). Ditemukan sebanyak 111.955 laporan (5,57%) mencantumkan metformin sebagai obat suspek, sedangkan 1.896.207 laporan (94,43%) tidak melibatkan metformin.

Laporan yang memuat efek samping gastrointestinal, yang didefinisikan sebagai *nausea*, *vomiting*, atau *diarrhoea*, ditemukan pada 1.264.010 kasus (62,95%), sementara 744.152 laporan (37,05%) tidak mencantumkan efek samping gastrointestinal.

Tabel 1. Distribusi Laporan dalam Database FAERS Kuartal I 2025

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Total laporan	2.008.162	100
Laporan dengan metformin	111.955	5,57
Laporan tanpa metformin	1.896.207	94,43
Laporan dengan efek GI	1.264.010	62,95
Laporan tanpa efek GI	744.152	37,05

Analisis antara paparan metformin dan kejadian efek samping gastrointestinal (Tabel 2) menunjukkan bahwa dari 111.955 laporan yang melibatkan metformin, sebanyak 90.876 kasus dikategorikan sebagai GI positif dan 21.079 sebagai GI negatif. Pada kelompok non-metformin, terdapat 1.173.134 laporan dengan efek samping gastrointestinal dan 723.073 tanpa efek tersebut. Secara keseluruhan, distribusi total kasus tetap konsisten dengan jumlah laporan valid sebanyak 2.008.162.

Tabel 2. Crosstab Metformin dan Kejadian Efek Samping Gastrointestinal

Paparan	GI (+)	GI (-)	Total
Metformin	90.876	21.079	111.955
Non-metformin	1.173.134	723.073	1.896.207
Total	1.264.010	744.152	2.008.162

Hasil analisis disproporsionalitas (Tabel 3) menunjukkan nilai chi-square sebesar 16.890,124 dengan $p < 0,001$, yang mengindikasikan adanya perbedaan proporsi pelaporan efek samping gastrointestinal yang signifikan secara statistik antara kelompok metformin dan non-metformin. Nilai Reporting Odds Ratio (ROR) yang diperoleh adalah 0,376 dengan interval kepercayaan 95% sebesar 0,371–0,382. Jumlah kasus valid yang dianalisis dalam perhitungan ini adalah 2.008.162 laporan. Nilai ROR tersebut menunjukkan adanya perbedaan proporsi pelaporan efek samping gastrointestinal pada metformin dibandingkan obat lain dalam database FAERS pada periode analisis.

Tabel 3. Analisis Disproporsionalitas (Reporting Odds Ratio)

Parameter	Nilai
<i>Chi-square</i> (χ^2)	16.890,124
<i>p-value</i>	< 0,001
ROR	0,376
IK95%	0,371 – 0,382
Jumlah kasus valid	2.008.162

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan proporsi pelaporan efek samping gastrointestinal antara laporan yang melibatkan metformin dan laporan non-metformin dalam database FAERS kuartal pertama tahun 2025. Meskipun metformin adalah salah satu obat antidiabetik yang paling sering digunakan, efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare tetap menjadi laporan yang umum pada penggunaannya (Subramaniam et al., 2021).

Studi klinis dan meta-analisis sebelumnya melaporkan bahwa penggunaan metformin dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian negatif gastrointestinal, termasuk mual, muntah, dan diare, terutama jika dibandingkan dengan plasebo atau terapi perbandingan lain pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Subramaniam et al., 2021; Szymczak-Pajor et al., 2024). Szymczak-Pajor dkk (2024) melaporkan bahwa metformin berkaitan dengan peningkatan risiko mual, muntah, dan nyeri abdominal dalam uji klinis terkontrol secara acak, meskipun karakteristik kombinasi terapi (misalnya penambahan probiotik atau obat lainnya) dapat memodifikasi risiko tersebut (Szymczak-Pajor et al., 2024).

Secara patofisiologis, mekanisme efek samping gastrointestinal metformin belum sepenuhnya dipahami, tetapi beberapa faktor telah diidentifikasi. Metformin dapat

memodifikasi mikrobiota usus dan memengaruhi transportasi serotonin serta penyerapan asam empedu di saluran pencernaan, yang kemudian dapat menghasilkan gejala seperti diare dan mual (Mohamed, 2024). Selain itu, formulasi immediat terhadap *extended-release* (XR) metformin dilaporkan dapat memengaruhi kejadian efek samping gastrointestinal, di mana formulasi XR cenderung lebih baik ditoleransi (Nabrdalik et al., 2024).

Dalam farmakovigilans berbasis pelaporan spontan seperti FAERS, analisis disproporsionalitas dengan ROR tidak menggambarkan risiko absolut atau kausalitas antara obat dan reaksi buruk, tetapi merupakan ukuran statistik perbandingan frekuensi pelaporan (Beau-Lejdstrom et al., 2019). Nilai ROR yang lebih kecil dari 1, seperti yang ditemukan dalam penelitian ini (ROR = 0,376; 95% CI: 0,371–0,382; $p < 0,001$), menunjukkan bahwa dalam database FAERS periode tersebut, laporan hubungan efek samping gastrointestinal lebih sering dilaporkan pada kelompok non-metformin dibanding laporan yang melibatkan metformin.

Penelitian sebelumnya oleh Du dkk (2024) gangguan gastrointestinal termasuk SOC yang menunjukkan disproporsionalitas signifikan terhadap metformin (Du et al., 2024). Pada penelitian ini, nilai ROR sebesar 0,376 (IK95% 0,371–0,382) menunjukkan proporsi pelaporan relatif lebih rendah dibandingkan obat lain dalam periode analisis. Perbedaan ini kemungkinan dipengaruhi oleh variasi periode pengambilan data, karena studi sebelumnya menggunakan rentang waktu yang lebih luas sedangkan penelitian ini terbatas pada kuartal pertama tahun 2025. Selain itu, perbedaan metode analisis juga berperan, mengingat studi sebelumnya menggunakan empat algoritma deteksi sinyal secara simultan, sedangkan penelitian ini menggunakan pendekatan ROR tunggal. Definisi operasional efek samping gastrointestinal yang lebih sempit dalam penelitian ini, yaitu terbatas pada tiga *Preferred Terms*, juga dapat memengaruhi estimasi disproporsionalitas.

Dengan demikian, hasil penelitian ini tidak bertentangan secara konseptual dengan studi sebelumnya, namun menunjukkan bahwa interpretasi sinyal dalam sistem pelaporan spontan sangat bergantung pada periode analisis, metode statistik, dan definisi variabel yang digunakan.

Selain itu, sistem pelaporan spontan seperti FAERS memiliki sejumlah keterbatasan metodologis. *Underreporting* merupakan fenomena yang umum terjadi, karena tidak semua kejadian efek samping dilaporkan ke system (Nakamura, 2016). *Reporting* bias juga dapat memengaruhi pola pelaporan, misalnya akibat perhatian publik atau faktor eksternal tertentu. Database ini juga tidak menyediakan denominator populasi atau jumlah pasti pasien

yang terpapar obat, sehingga tidak memungkinkan perhitungan insidensi atau risiko aktual. Informasi klinis yang tersedia sering kali tidak lengkap, termasuk data dosis, durasi terapi, komorbiditas, maupun penggunaan obat lain secara bersamaan, sehingga potensi faktor perancu tidak dapat sepenuhnya dikendalikan (Alomar et al., 2020; Khaleel et al., 2022). Meskipun duplikasi laporan telah diminimalkan melalui identifikasi berdasarkan PRIMARYID, kemungkinan adanya entri ganda yang tidak terdeteksi tetap tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan.

Dengan mempertimbangkan keterbatasan tersebut, hasil penelitian ini sebaiknya dipahami sebagai deteksi sinyal statistik dalam konteks farmakovigilans, bukan sebagai bukti hubungan kausal. Studi observasional berbasis populasi atau desain kohort analitik diperlukan untuk mengevaluasi risiko aktual efek samping gastrointestinal pada penggunaan metformin secara lebih komprehensif.

D. KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data FAERS tahun 2025, diperoleh nilai ROR sebesar 0,376 (95% CI 0,371–0,382; $p < 0,001$) untuk efek samping gastrointestinal pada metformin. Temuan ini menunjukkan adanya perbedaan proporsi pelaporan dibandingkan obat lain dalam database. Namun, mengingat keterbatasan sistem pelaporan spontan, hasil ini tidak dapat digunakan untuk menyimpulkan hubungan kausal maupun risiko absolut.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Alomar, M., Tawfiq, A. M., Hassan, N., & Palaian, S. (2020). Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 11. <https://doi.org/10.1177/2042098620938595>
- Beau-Lejdstrom, R., Crook, S., Spanu, A., Yu, T., & Puhan, M. A. (2019). Adverse Drug Reaction Risk Measures: A Comparison of Estimates from Drug Surveillance and Randomised Trials. *Pharmaceutical Medicine*, 33(4), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00287-y>
- Du, Y., Zhu, J., Guo, Z., Wang, Z., Wang, Y., Hu, M., Zhang, L., Yang, Y., Wang, J., Huang, Y., Huang, P., Chen, M., Chen, B., & Yang, C. (2024). Metformin adverse event profile: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2004 to 2022. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 17(2), 189–201.

<https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2306223>

- Khaleel, M. A., Khan, A. H., Ghadzi, S. M. S., Adnan, A. S., & Abdallah, Q. M. (2022). A Standardized Dataset of a Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Healthcare*, 10(3), 420. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030420>
- Mohamed, S. (2024). Metformin: Diverse molecular mechanisms, gastrointestinal effects and overcoming intolerance in type 2 Diabetes Mellitus: A review. *Medicine*, 103(43), e40221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040221>
- Nabrdalik, K., Hendel, M., Irlík, K., Kwiendacz, H., Łoniewski, I., Bucci, T., Alam, U., Lip, G. Y. H., Gumprecht, J., & Skonieczna-Żydecka, K. (2024). Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of observational studies. *BMC Endocrine Disorders*, 24(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01727-w>
- Nakamura, M. (2016). Analysis of Spontaneously Reported Adverse Events. *YAKUGAKU ZASSHI*, 136(4), 549–556. <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00224-5>
- Potter, E., Reyes, M., Naples, J., & Dal Pan, G. (2025). FDA Adverse Event Reporting System Essentials: A Guide to Understanding, Applying, and Interpreting Adverse Event Data Reported to FAERS. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 118(3), 567–582. <https://doi.org/10.1002/cpt.3701>
- Subramaniam, K., Joseph, M. P., & Babu, L. A. (2021). A Common Drug Causing a Common Side Effect at an Uncommon Time: Metformin-Induced Chronic Diarrhea and Weight Loss After Years of Treatment. *Clinical Diabetes*, 39(2), 237–240. <https://doi.org/10.2337/cd20-0101>
- Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., Wenclewska, S., & Śliwińska, A. (2024). Metformin-Associated Gastrointestinal Adverse Events Are Reduced by Probiotics: A Meta-Analysis. *Pharmaceuticals*, 17(7), 898. <https://doi.org/10.3390/ph17070898>