

## **Interaksi Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dengan Obat Lain pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II berdasarkan Farmakokinetik dan Farmakodinamik di Puskesmas Sangkrah**

**Abdul Risal<sup>1</sup>, Khotimatul Khusna<sup>2</sup>, Risma Sakti Pambudi<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup> Universitas Sahid Surakarta

e-mail: <sup>1</sup>[rizalabdul646@gmail.com](mailto:rizalabdul646@gmail.com), <sup>2</sup>[khotimatul.usahid@gmail.com](mailto:khotimatul.usahid@gmail.com),

<sup>3</sup>[Rismasaktip@gmail.com](mailto:Rismasaktip@gmail.com)

### **Abstrak**

Diabetes mellitus merupakan salah satu masalah kesehatan yang besar. Diabetes Mellitus dapat dibagi dalam beberapa jenis yaitu Diabetes Mellitus Tipe I, Diabetes Mellitus Tipe II dan Diabetes Mellitus Tipe Gestasional. Diabetes Mellitus Tipe II merupakan jenis Diabetes Mellitus yang paling sering diderita. Pasien Diabetes Mellitus Tipe II sering disertai dengan penyakit penyerta sehingga obat yang digunakan menjadi lebih banyak. Pasien dengan terapi penggunaan obat yang banyak dapat meningkatkan risiko terjadi polifarmasi dan interaksi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran interaksi obat hipoglikemia oral (OHO) dengan obat lain pada pasien Diabetes Mellitus tipe II berdasarkan mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik di Puskesmas Sangkrah. Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat deskriptif dengan mengambil data secara retrospektif. Data penelitian yang sudah terkumpul kemudian dilakukan analisis interaksi obat yang terjadi antara OHO dengan kombinasi terapi obat lainnya berdasarkan *Drug Interaction Fact* dari *Software Lexicomp*. Analisis yang dilakukan meliputi mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik lalu dihitung persentasenya dan disajikan dalam bentuk gambar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil penggunaan obat yang diperoleh yaitu OHO 136 obat (39,88%) dan Obat bukan OHO 205 obat (60,11 %), interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakokinetik terjadi sebanyak 10 kejadian (22,22%), interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakodinamik terjadi sebanyak 37 kejadian (77,78%).

**Kata Kunci :** Diabetes Mellitus Tipe-II; Obat Hipoglikemik Oral; Interaksi Obat

### **Latar belakang**

Kesehatan menurut Depkes RI, (2005) merupakan keadaan sejahtera dari badan, jiwa dan sosial yang memungkinkan setiap orang hidup produktif secara sosial dan ekonomis. Kesehatan dan pola hidup mempunyai keterkaitan yang besar dengan pola hidup sehat, pemilihan makanan dan minuman yang kurang sehat dan kurangnya aktivitas fisik seperti olahraga dapat memberikan dampak buruk bagi kesehatan dan terutama resiko terserang penyakit kronis yang salah satunya adalah penyakit Diabetes mellitus (Herlambang, 2013).



Diabetes mellitus merupakan salah satu masalah kesehatan yang besar. Kasus penyakit Diabetes Mellitus di Indonesia menurut laporan terakhir kementerian kesehatan pada tahun 2018 memiliki prevalensi sebesar 1,5% dengan prevalensi tertinggi di provinsi DKI Jakarta dan terendah di provinsi Nusa Tenggara Timur (Kemenkes RI, 2019).

Diabetes Mellitus dapat dibagi dalam beberapa jenis yaitu Diabetes Mellitus Tipe I, Diabetes Mellitus Tipe II, Diabetes Mellitus Tipe Gestasional, dan Diabetes Mellitus Tipe lainnya. Jenis Diabetes Mellitus yang paling banyak diderita adalah Diabetes Mellitus Tipe II. Diabetes Mellitus Tipe II merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Depkes RI, 2005).

Penyakit Diabetes Mellitus Tipe II biasa disebut dengan *the The Silent Killer* karena penyakit ini dapat memberikan dampak pada semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Penyakit yang ditimbulkan antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, sakit ginjal, impotensi, seksual, luka susah sembuh dan membusuk/gangren, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah, stroke dan sebagainya. Penderita Diabetes Mellitus Tipe II yang sudah parah menjalani amputasi anggota tubuh akibat pembusukan (Depkes RI, 2005). Tindakan umum untuk penanganan Diabetes Mellitus yaitu dengan melakukan diet seperti diet pembatasan kalori, gerak badan seperti olahraga dan berhenti merokok. Akan tetapi, tindakan seperti itu dirasa kurang efektif dalam mengendalikan glukosa darah. Oleh karena itu, penggunaan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) sangat efektif diberikan untuk mengontrol kadar gula darah yang tinggi (Tan dkk, 2007).

Pasien Diabetes Mellitus Tipe II sering disertai dengan penyakit penyerta baik yang merupakan penyakit komplikasi dari Diabetes Mellitus Tipe II maupun penyakit lainnya sehingga obat yang digunakan menjadi lebih banyak. Penggunaan obat tersebut selain untuk mengatasi Diabetes Mellitus Tipe II, juga untuk mengatasi penyakit komorbid. Hal inilah yang menyebabkan pasien menerima polifarmasi yang salah satunya dapat berpotensi menyebabkan terjadinya interaksi obat. Ketika pasien mendapat pengobatan lebih dari 1 jenis obat, berbagai interaksi kemungkinan terjadi pada pasien tersebut. Interaksi tersebut antara lain interaksi secara farmasetik, interaksi secara farmakodinamik dan interaksi secara farmakokinetik (Dobrica *et al.*, 2019).

Interaksi obat merupakan keadaan yang ditimbulkan dari pemberian lebih dari satu obat dalam waktu bersamaan, dimana efek dari masing-masing obat dapat saling mengganggu dan atau keduanya saling menguntungkan dan atau efek samping yang tidak diinginkan dapat timbul yang berpotensi membahayakan dan atau tidak memberikan efek yang signifikan secara klinis (Meryta dkk, 2015). Prevalensi interaksi obat secara keseluruhan adalah 50-60%. Obat-obatan yang mempengaruhi farmakokinetik atau farmakodinamik menunjukkan prevalensi sebesar 5-9%. Jika jumlah obat-obatan yang digunakan pasien semakin tinggi, maka potensi interaksi obat akan semakin tinggi (Syamsuddin, 2011). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Meryta dkk, (2015) pada Apotek Imphi di Samarinda periode

bulan oktober-maret 2015 menunjukkan bahwa angka kejadian interaksi obat OHO dengan obat lain secara farmakokinetik sebanyak 20 kejadian (35,71%), kejadian interaksi secara farmakodinamik sebanyak 36 kejadian (64,29%).

Puskesmas atau pusat kesehatan masyarakat adalah unit pelaksana teknis dinas kabupaten/kota yang bertanggung jawab menyelenggarakan pembangunan kesehatan di suatu wilayah kerja (Depkes RI, 2011). Puskesmas merupakan unit pelayanan kesehatan yang berperan penting dalam penyediaan obat yang dibutuhkan oleh masyarakat yang salah satunya adalah obat Diabetes Mellitus.

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang Interaksi Obat Hipoglikemia Oral (OHO) Dengan Obat Lain Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Berdasarkan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Di Puskesmas Sangkrah

### **Tujuan**

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran interaksi OHO dengan obat lain pada pasien Diabetes Mellitus tipe II di Puskesmas Sangkrah

### **Metode**

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat deskriptif dengan mengambil data secara retrospektif. Penelitian deskriptif yaitu penelitian yang dilakukan terhadap sekumpulan objek yang bertujuan untuk menggambarkan suatu keadaan di dalam masyarakat (Notoatmodjo S, 2012). Waktu dilakukannya penelitian pada periode bulan Januari-Agustus 2019. Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Sangkrah Surakarta.

Populasi dalam penelitian ini adalah semua resep Diabetes Mellitus Tipe II di Puskesmas Sangkrah, berdasarkan penelusuran dokumen terdahulu yaitu berupa rekam medik pasien dalam kurun Januari-Agustus 2019. Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Langkah-langkah yang dilakukan untuk mengelola data adalah :

1. Mengumpulkan semua data rekam medik obat yang mengandung OHO dengan terapi obat lainnya pada Puskesmas Sangkrah periode Januari-Agustus 2019.
2. Melakukan analisa terhadap interaksi obat yang terjadi dengan kombinasi obat lainnya berdasarkan *Drug Interaction Fact* dari *Software Lexicomp*.
3. Menghitung persentase berdasarkan resep yang berpotensi interaksi
4. Menghitung persentase berdasarkan klasifikasi profil penggunaan OHO dan bukan OHO.
5. Menghitung persentase interaksi obat mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik serta menyajikannya dalam bentuk gambar.

kemudian dilakukan analisa interaksi obat yang terjadi. Data tersebut selanjutnya diolah dan dikelompokkan berdasarkan klasifikasi interaksi obat mekanisme farmakokinetik atau farmakodinamik serta data penggunaan OHO pada Puskesmas Sangkrah. Kemudian menghitung persentase dari tiap-tiap klasifikasi dan disajikan dalam bentuk gambar.

Rumus yang digunakan untuk menghitung menghitung persentase interaksi obat adalah :

1. Penggunaan OHO (%) =  $\frac{\text{Jumlah Semua Obat OHO}}{\text{Jumlah Semua Obat}} \times 100\%$
2. Penggunaan obat bukan OHO (%) =  $\frac{\text{Jumlah Semua Obat Obat bukan OHO}}{\text{Jumlah Semua Obat}} \times 100\%$
3. R/ Potensi Interaksi (%) =  $\frac{\text{Jumlah Semua Resep Potensi}}{\text{Jumlah Semua Resep}} \times 100\%$
4. Farmakokinetik (%) =  $\frac{\text{Jumlah Kejadian}}{\text{Jumlah Semua Kejadian}} \times 100\%$
5. Farmakodinamik (%) =  $\frac{\text{Jumlah Kejadian}}{\text{Jumlah Semua Kejadian}} \times 100\%$

## Hasil dan Pembahasan

### Profil Resep

Berdasarkan profil penggunaan obat yang digunakan yang memenuhi kriteria inklusi penelitian yang telah ditentukan, maka diperoleh 108 lembar resep dari 36 pasien sebagai subjek penelitian awal. Resep yang didapatkan periode bulan Januari-Agustus 2019 sebanyak 108 resep dengan jumlah obat 341 obat. OHO sebanyak 136 obat (39,88%) dan Obat bukan OHO sebanyak 205 obat (60,11%).

**Tabel 1. Profil Resep**

Resep	Jumlah	Persentase (%)
OHO	136	39,88
Obat bukan OHO	205	60,11
<b>Total</b>	<b>341</b>	<b>100</b>

Jumlah OHO sebanyak 136 obat (39,88%), yang terdiri dari Glimepiride sebanyak 74 obat, Metformin sebanyak 58 obat dan Glibenklamid sebanyak 4 obat. Hasil penelitian ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Reinhard dkk (2019), di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016-2017 golongan obat sulfonilurea merupakan golongan obat yang paling sering diresepkan. Obat ini terdiri dari 3 jenis yaitu glimepiride, glibenklamid, dan glipizide. Sedangkan, secara keseluruhan obat metformin merupakan obat yang paling sering diresepkan, dengan glimepirid menempati urutan ke-2 dari obat yang paling diresepkan pada pasien Diabetes Mellitus tipe II di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016-2017.

Glimepiride merupakan golongan sulfonilurea kerja lama yang mengalami peningkatan dalam penggunaannya sejak 1999 (Hankó *et al*, 2005). Peningkatan penggunaan obat glimepirid dikarenakan obat glimepiride memiliki waktu paruh yang lama, efek yang lebih kuat, respon insulin postprandial yang baik, efek samping yang ringan dan jarang terjadi, hiperinsulinemia & insidensi hipoglikemia yang lebih sedikit (Rahayuningsih, 2017). Selain itu, Glimepirid memiliki kelebihan seperti durasi kerja yang lebih panjang, onset kerja yang lebih cepat, penyerapan obat yang lengkap, pemakaiannya yang praktis dikarenakan pemberiannya 1x/hari, dan harganya terjangkau (Briscoe *et al*, 2010). Glimepiride memiliki mekanisme kerja

utama yaitu merangsang sekresi insulin dari sel- $\beta$  pankreas. Selain itu, glimepirid dilaporkan memiliki efek ekstrapankreas yaitu berupa meningkatkan pengambilan glukosa perifer di otot dan mengurangi produksi glukosa di hati (Hamaguchi *et al*, 2004). Penggunaan obat glimepirid dengan obat-obatan yang memiliki ikatan dengan protein dapat meningkatkan efek hipoglikemia. Penggunaan obat glimepirid bersamaan dengan obat seperti AINS, sulfonamida,  $\beta$ -blocker, ACE inhibitor, dan OHO lainnya dapat meningkatkan efek dari obat glimepirid dan dapat meningkatkan resiko terjadinya efek hipoglikemia. Selain itu, terdapat juga interaksi obat yang bersifat antagonis atau menurunkan efektifitas dari obat glimepirid apabila digunakan bersamaan yaitu seperti rifampisin, isoniazid, obat diuretik, kortikosteroid, glukagon, produk estrogen dan progesteron, dan antipsikotik atipikal (ISFI, 2017).

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea generasi 2. Sulfonilurea merupakan pemacu sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*) yang memiliki struktur yang sama yaitu benzene dan sulfonilurea. Sulfonil generasi pertama memiliki substitusi hidrofilik polar yang relatif kecil sedangkan sulfonilurea generasi kedua memiliki substitusi lipofilik non polar yang relatif besar sehingga lebih mudah berpenetrasi ke membran sel sehingga menghasilkan efek yang lebih baik (Basit dkk, 2012). Glibenklamid merupakan obat antidiabetik oral yang merupakan salah satu pilihan pengobatan awal Diabetes Mellitus Tipe-II (*noninsulin-dependent*) pada pasien dengan hiperglikemia yang tidak dapat dikontrol hanya dengan diet makanan (Sweetman, 2002). Terapi dengan glibenklamid biasanya dimulai dengan dosis 2,5 mg diberikan sehari sekali. Dosis harian maksimal yang disarankan adalah 20 mg (Sharma *et al*, 2016). Glibenklamid memiliki efek hipoglikemia yang bekerja dengan cara merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas dan sensitisasi jaringan perifer terhadap insulin (Sweetman, 2002).

Metformin merupakan obat antidiabetik golongan biguanida yang dapat menurunkan kadar glukosa darah terutama dengan cara mengurangi produksi glukosa hati atau glukoneogenesis dan meningkatkan sensitifitas insulin dihati dan jaringan perifer, sehingga dapat meningkatkan pengambilan serta penggunaan glukosa oleh jaringan perifer. Selain itu Metformin tidak menyebabkan efek samping hipoglikemia (Dipiro, 2015). Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin >1,5 mg/dL) dan hati, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro-vaskular, sepsis, renjatan, gagal jantung). Metformin dapat memberikan efek samping mual. Keluhan tersebut dapat diatasi dengan pemberian saat atau sesudah makan. Selain itu harus diperhatikan bahwa pemberian Metformin secara titrasi pada awal penggunaan akan memudahkan dokter untuk memantau efek samping obat tersebut (Perkeni, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lilian dan Marlia, (2013), dikatakan bahwa Metformin pada pengobatan Diabetes Mellitus Tipe II memberikan hasil yang baik dan merupakan satu-satunya agen antidiabetik oral yang memberikan hasil kontrol glikemik yang baik. Selain itu pada pasien yang menggunakan obat Metformin tidak menimbulkan asidosis laktat,



dibandingkan dengan OHO yang lain. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wang Yi-Wei, dkk (2017) mengatakan bahwa Metformin merupakan terapi yang paling sering diresepkan pada pasien Diabetes Mellitus Tipe II. Selain itu Metformin memiliki profil keamanan sangat baik dan secara farmakoeкономи juga menguntungkan.

Jumlah obat bukan OHO dalam penelitian ini sebanyak 205 obat (60,11%) yang terdiri antibiotik sebanyak 3 obat, analgetik/antipiretik sebanyak 44 obat, vitamin dan suplemen sebanyak 50 obat, obat luar sebanyak 6 obat, sistem kardiovaskular dan hematopoetik sebanyak 63 obat, antiulcer sebanyak 15 obat, antidiare sebanyak 3 obat, antihistamin sebanyak 9 obat, ekspektoran sebanyak 7 obat, antiemetik sebanyak 3 obat, dan penurun kadar asam urat sebanyak 2 obat.

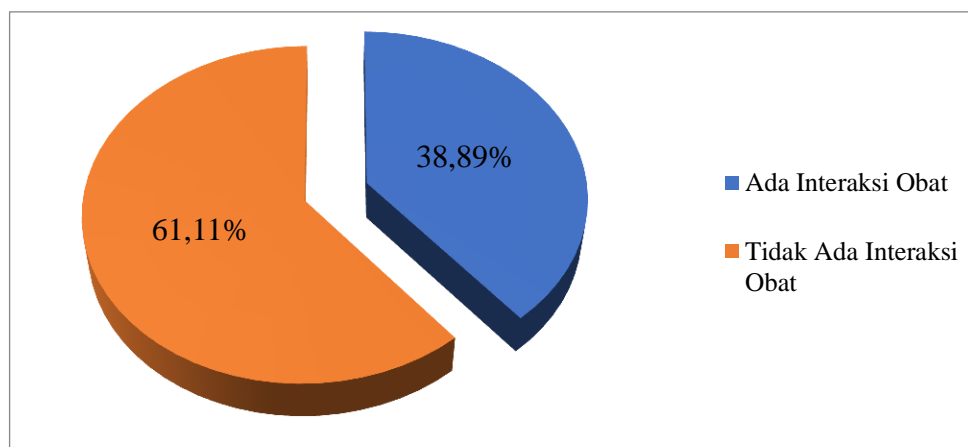
Obat sistem kardiovaskuler dan hematopoetik seperti amlodipin merupakan obat yang paling banyak dikombinasikan untuk mengatasi Diabetes Mellitus Tipe II pada penelitian ini. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Garnita (2012) bahwa hipertensi merupakan salah satu penyebab seseorang dapat menderita penyakit Diabetes Mellitus. Pada orang dengan diabetes melitus, hipertensi berhubungan dengan resistensi insulin dan abnormalitas pada sistem renin-angiotensin dan konsekuensi metabolik yang meningkatkan morbiditas. Abnormalitas metabolik berhubungan dengan peningkatan diabetes melitus pada kelainan fungsi tubuh/ disfungsi endotelial. Sel endotelial mensintesis beberapa substansi bioaktif kuat yang mengatur struktur fungsi pembuluh darah.

### Resep Potensi Interaksi

Analisa resep yang dikumpulkan dilakukan berdasarkan *Drug Interaction fact* dari *software Lexicomp* untuk memperoleh interaksi obat farmakokinetik dan farmakodinamik. Hasil penelitian menunjukkan dari 108 resep diperoleh 66 lembar resep (61,11%) yang tidak berpotensi terjadi interaksi dan 42 lembar resep (38,89%) yang berpotensi terjadinya interaksi sebagai subjek penelitian akhir.

**Tabel 2. Persentase Resep Potensi Interaksi**

R/ Potensi	Jumlah	Persentase (%)
Ada	42	38,89
Tidak ada	66	61,11
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>



**Gambar 1. Persentase Berdasarkan Resep Interaksi**

Salah satu masalah yang ditimbulkan dalam pola persepan pasien yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien adalah interaksi obat. Interaksi obat merupakan interaksi yang dapat terjadi apabila efek obat diubah oleh obat lain, makanan, atau minuman. Adanya kejadian interaksi obat terhadap resep yang mengandung OHO yang dikombinasikan dengan terapi obat lainnya diantaranya adalah pemilihan obat yang belum tepat. Hal tersebut terjadi karena kemungkinan obat-obatan yang sudah ada memiliki mekanisme kerja yang belum sesuai dengan pola penyakit pasien Diabetes Tipe II. Keadaan klinis pasien juga mempengaruhi pertimbangan dokter dalam pemberian obat untuk mencapai keberhasilan efek terapi. Selain itu, banyaknya komplikasi penyakit penyerta yang dialami pasien Diabetes Mellitus Tipe II sehingga dokter memberikan pengobatan lebih dari satu obat yang dapat meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat (Meryta dkk, 2015).

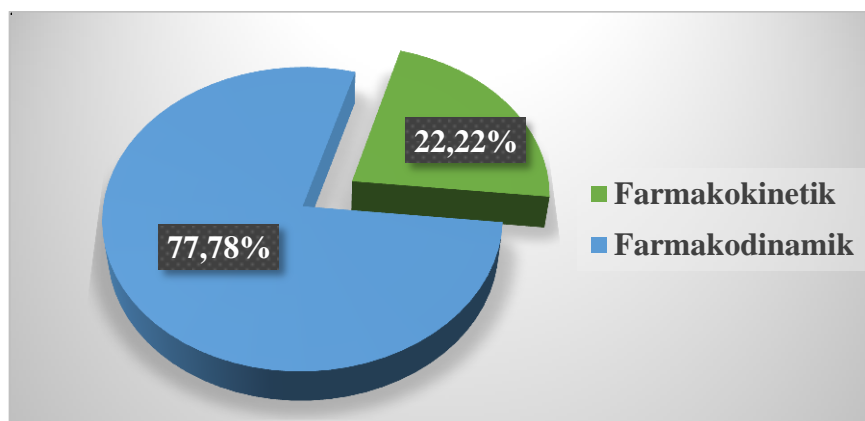
Kejadian interaksi obat yang terjadi pada penelitian ini sebanyak 45 interaksi obat dari 42 resep (38,89%) yang berpotensi terjadi interaksi obat, resep yang tidak terjadi interaksi obat sebanyak 66 resep (61,11%) dari total 108 resep. Hasil ini sebanding dengan penelitian sebelumnya dimana angka kejadian interaksi  $\leq 50\%$  yang dilakukan oleh Meryta dkk, (2015) yaitu dari 171 lembar resep yang didapatkan sebanyak 28 resep (16,37%) yang berpotensi terjadinya interaksi obat dan 143 lembar resep (83,66%) yang tidak berpotensi terjadinya interaksi obat. Hasil yang sebanding juga ditemukan pada penelitian yang lain yang dilakukan oleh Refdanita dan Maisarah, (2017) dari total 190 sampel akhir yang didapatkan, obat yang berpotensi mengalami interaksi obat sebanyak 68 kejadian (36%) dan yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat sebanyak 122 kejadian (64 %).

### **Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme**

Data yang diperoleh dari hasil penelitian akhir dari 42 lembar resep yang berpotensi terjadinya interaksi obat, sebanyak 45 mekanisme interaksi obat yang terdiri dari mekanisme farmakokinetik sebanyak 10 kejadian (22,22%) dan mekanisme farmakodinamik sebanyak 35 kejadian (77,78%).

**Tabel 3. Persentase Berdasarkan Mekanisme**

Kriteria	Jumlah	Persentase (%)
Farmakokinetik	10	22,22
Farmakodinamik	35	77,78
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

**Gambar 2. Persentase Interaksi Obat**

### Interaksi Farmakokinetik

Mekanisme interaksi farmakokinetik adalah setiap proses yang mempengaruhi penanganan nasib obat dalam tubuh yang meliputi tahapan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Tan, 2007). Interaksi farmakokinetik yang terjadi dalam penelitian ini sebanyak 10 kejadian (22,22%). Hasil tersebut sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Meryta dkk, (2015) yang menunjukkan kejadian interaksi farmakokinetik pada Apotek Imphi Samarinda sebanyak 20 kejadian (35,71%) kurang dari 50% atau lebih sedikit dibandingkan interaksi farmakodinamik.

Interaksi farmakokinetik dalam penelitian ini adalah Glimepiride dan antasida (9 kejadian) yang dapat mengakibatkan meningkatnya penyerapan dari obat golongan sulfonilurea (Lexicomp, 2009). Penelitian sebelumnya menjelaskan pemberian magnesium hidroksida dengan tolbutamida meningkatkan AUC tolbutamida (0-1 jam) dan AUC (0-2 jam) masing-masing sebesar 5 dan 2,5 kali lipat, tetapi tidak terdapat terjadi peningkatan AUC (total) yang signifikan. Mekanisme interaksi ini kemungkinan terkait dengan peningkatan pH lambung yang disebabkan oleh antasida dan pada kasus ini dapat meningkatkan kelarutan dan penyerapan sulfonilurea (Ogawa *et al*, 2011).

Interaksi antara glimepiride dan aspilet (1 kejadian) dapat mengakibatkan peningkatan efek glimepiride karena adanya kandungan asam asetilsalisilat melalui kompetisi dengan protein dalam darah. Perlu adanya monitoring efek hipoglikemik dan hindari asam asetilsalisilat dalam dosis tinggi (Karalliede *et al*, 2010).

Menurut Tatro, (2009) Kombinasi antara Metformin dan ranitidine merupakan interaksi farmakokinetik. Ranitidin dapat mengurangi pembersihan ginjal metformin dengan menghambat sekresi metformin di tubular ginjal sehingga kadar plasma metformin dapat meningkat dan dapat meningkatkan efek farmakologisnya. Namun hasil ini berbeda dengan instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian yaitu



*lexicomp* yang tidak terdapat interaksi mekanisme farmakokinetik antara Metformin dan ranitidine.

### **Interaksi farmakodinamik**

Mekanisme interaksi farmakodinamik adalah setiap proses yang diakibatkan oleh obat terhadap tubuh yang meliputi mekanisme kerja obat, efek terapeutik, efek obat yang tidak diinginkan, efek toksik dan lain-lain yang biasanya terjadi jika efek farmakologi dua obat bersifat aditif atau berlawanan, sinergisme dan antagonisme (Syamsudin, 2011). Kejadian interaksi farmakodinamik dalam penelitian ini adalah sebanyak 35 kejadian (77,78%) hasil ini sebanding dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Poluan dkk, (2020) yang menunjukkan hasil kejadian interaksi farmakodinamik pada Rumah Sakit Gunung Maria Tomohon periode Januari-Mei 2018 sebanyak 37 kejadian (67,27%). Hasil ini lebih dari 50% atau lebih banyak dari kejadian interaksi farmakokinetik.

Contoh mekanisme interaksi farmakodinamik dalam penelitian ini adalah penggunaan bersamaan Glimpiride dan metformin (27 kejadian) yang dapat meningkatkan hipoglikemik dari salah satu obat. Meskipun banyak obat golongan ini memiliki insiden hipoglikemia yang rendah, penggunaan metformin dan glimepiride secara bersamaan dapat berpotensi meningkatkan risiko hipoglikemia atau gula darah rendah. Agar kedua obat tersebut dapat digunakan dengan aman, maka perlu dilakukan pemantauan gula darah yang sering (Drugs.com, 2019).

Peningkatan risiko hipoglikemia seringkali lebih besar dibandingkan dengan penggunaan agen hipoglikemik saja. Sementara peningkatan risiko hipoglikemia paling sering dengan penggunaan insulin dan sulfonilurea. Obat lain yang membawa risiko hiperglikemia yang signifikan juga harus digunakan dengan hati-hati bila dikombinasikan dengan agen antidiabetes lain yang mampu menurunkan glukosa darah (Lexicomp, 2009).

Kombinasi metformin dan glimepiride secara signifikan dapat menurunkan glukosa darah puasa, glukosa darah *post prandial*, kadar HbA1c, dan kadar Hcy (*homocysteine*) (Hassan, 2015). Kombinasi Sulfonilurea (Glimpiride) dengan Biguanid (Metformin) merupakan kombinasi yang umum digunakan karena Sulfonilurea akan merangsang sekresi pankreas yang dapat memberikan kesempatan untuk senyawa Biguanid bekerja efektif, sehingga mempunyai efek saling menunjang. Khasiat keduanya akan menjadi semakin optimal dalam menekan hiperglikemia serta kelainan kardiovaskuler. Kombinasi Metformin dengan Glimpiride dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih banyak daripada pengobatan tunggal masing - masing (Suyono, 2005).

Kejadian interaksi farmakodinamik yang lain adalah penggunaan glimepiride dengan obat golongan Anti Inflamasi Nonsteroid seperti asam Mefenamat (1 kejadian) dan ibuprofen (4 kejadian). Anti Inflamasi Nonsteroid dapat mengurangi dan meningkatkan efek dari glimepiride jika digunakan bersamaan. Hal ini dapat meningkatkan risiko hipoglikemia dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan merangsang sekresi insulin (Tatro, 2009).

Penggunaan glimepiride dan obat golongan ACE Inhibitor seperti captopril (1 kejadian) dapat meningkatkan terjadinya potensi penurunan glukosa darah

(Hipoglikemik). Interaksi obat yang terjadi adalah reaksi antagonis. Kombinasi ini tidak memberikan efek secara sinergis serta menghasilkan efek kombinasi antara kedua obat yang lebih rendah dibandingkan efek masing-masing obat (Lexicomp, 2009).

Kombinasi Metformin dan kalium diklofenak (1 kasus). Agen anti inflamasi nonsteroid dapat meningkatkan efek toksik yang merugikan dari metformin. pemantauan laboratorium klinis untuk fungsi ginjal, tanda dan gejala asidosis laktat dianjurkan saat pemberian kombinasi ini (Lexicomp, 2009).

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai Gambaran Interaksi Obat Hipoglikemia Oral dengan Obat Lain pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Puskesmas Sangkrah periode Januari- Agustus 2019 maka dapat disimpulkan bahwa : Profil penggunaan obat yang diperoleh yaitu OHO 136 obat (39,88%) dan Obat bukan OHO 205 obat (60,11 %). Interaksi obat secara Farmakokinetik terjadi sebanyak 10 kejadian (22,22%), Interaksi obat secara Farmakodinamik terjadi sebanyak 35 kejadian (77,78%).

### Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka disarankan perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai gambaran interaksi obat Hipoglikemia oral dengan obat lain dan penyakit penyerta pada pasien Diabetes Mellitus Tipe II.

### Daftar Pustaka

- [1] Basit A. Riaz M. Fawwaz A, 2012, *Glimepiride : Evidence Basic Facts, Trend and Observations*, Vascular Health and Risk Management ;8:463-72
- [2] Briscoe V J. Griffith, M. L. & Davis S N, 2010, *The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus*, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 6(2), 225-235.
- [3] Depkes RI, 2005, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*, Direktorat Jenderal Bina Farmasi & Alkes, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- [4] Depkes RI, 2011, *Pengertian Puskesmas*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- [5] DiPiro J T. Wells B G. Schwinghammer TL. and DiPiro C. V, 2015, *Pharmacotherapy Handbook*, Ninth Edit., McGraw-Hill Education Companies, Inggris
- [6] Dobrica. E. C, et al, 2019, *Polypharmacy in type 2 Diabetes Mellitus: Insight from In Internal Medicine Department*, Medicina, 55(8) pp. 1-10, Doi: 10.3390/medicina55080436
- [7] Drugs.Com, 2019, *Drug Interaction Checker* (Online). [www.Drugs.com/drugInteraction.s.html](http://www.Drugs.com/drugInteraction.s.html)
- [8] Garnita Dita, 2012, *Faktor Risiko Diabetes Mellitus di Indonesia*, UI: Jakarta
- [9] Hassan M.H. dan Abd-Allah G.M, 2015, *Effects of Metformin Plus Glicazide Versus Metformin Plus Glimepiride on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, Pakistan Journal of Pharmaceutical Science, 28:1723-1730.

- [10] Hankó B. Tukarcs É. Kumli P. & Vincze Z, 2005, *Antidiabetic drug utilization in Hungary. Pharmacy World and Science*, 27(3), 263–265.
- [11] Herlambang, 2013, *Menaklekan Hipertensi dan Diabetes*, Tugu Publisher, Jakarta Selatan
- [12] Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, 2017, *Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO)*.Vol. 51, Jakarta.
- [13] Karalliede L. Clarke S.FJ. Collignon U. Karalliede J, 2010, *Adverse Drug Interactions : A Handbook for Prescribers*, London : Hodder Education. 44, 46, 48, 55, 56, 58, 95, 116, 124, 652
- [14] Kemenkes RI, 2019, *Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, ISSN: 2442-7659, Jakarta
- [15] Lexicomp, 2009, *Drug Interactions Fact. Drug Information Handbook*, American Pharmacists Association. 17<sup>th</sup> Edition
- [16] Lilian Beatriz A.R and Marili, B.G, 2013, *Metformin an Old but Still the Best Treatment for Type 2 Diabetes*, *Jurnal Diabetology and Metabolic Syndrom*, Vol. 5 no.6
- [17] Meryta. Aries dkk, 2015, *Gambaran Interaksi Obat Hipoglikemik Oral (OHO) Dengan Obat Lain Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Apotek Imphi Periode Oktober 2014 Sampai Maret 2015*, *Jurnal Ilmiah Manitung* 1(2).193-199, Issn 2443-115X, Samandria
- [18] Notoadmodjo. Soekidjo, 2012, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Rineka Cipta, Jakarta
- [19] Ogawa R. Echizen H, 2011, *Clinically Significant Drug Interactions with Antacids*. Pubmed 21942976
- [20] Omega A Poluan. Weny I Wiyono. Paulina V Y Yamlean, 2020, *Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap di Rumah Sakit Gunung Maria Tomohon Periode Januari - Mei 2018*, Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT, *Jurnal Ilmiah Farmasi - UNSRAT* Vol. 9 No. 1 FEBRUARI 2020 ISSN 2302 - 2493, Manado
- [21] Perkeni, 2015, *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, Perkeni, Jakarta.
- [22] Rahayuningsih. N, 2017, *Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus TIPE 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya*, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 17(1), 183- 197.
- [23] Refdanita. Maisarah, 2017, *Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan Salah Satu Rumah Sakit di Jakarta Selatan*. Institut Sains dan Teknologi Nasional. ISSN : 2086 - 7816
- [24] Reinhard E. Kamaluddin M T. & Melizah A, 2019, *Potensi Terjadinya Interaksi Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Usia Lanjut*, *SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE*. 2(3). 205-210
- [25] Sharma M. Kashayap R. Mantry S, 2016, *Preparation Design and In Vitro Evaluation Of Sustained Release Tablet of Glibenclamide*, *IJPSR*.2(1): 13-20
- [26] Suyono. S, 2005, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III Edisi IV*, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Jakarta.

- [27] Syamsuddin, 2011, *Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinis*, Penerbit Universitas Indonesia, H 1441-1, Jakarta
- [28] Sweetman S C, 2002, *Martindale, The dru h Complete References*, 33<sup>rd</sup> Edition, London; Pharmaceutical Press
- [29] Tan HT. Kirana R, 2007, *Obat Obat Penting*, Edisi VI, Elex Media Komputindo. 911-1, Jakarta
- [30] Tatro. D.S, 2009, *Drug Interaction Facts*, Facts & Comparisons : USA
- [31] Yi-Wei W. Si-Jia,H. Xiao F. Jin C. Yun-Tao T. Ling T. and Qian H, 2017, *Metformin a Review of its Potential Indication*, Jurnal Drug Design Development and Therapy, Vol 11, pp. 2421-2429