

**Kajian Probabilitas Interaksi Obat Antidiabetes Golongan  
Sulfonilurea di Satu Rumah Sakit Umum Swasta Kota Bandung**  
Probability Study of Antidiabetic Drug Interactions Type Sulfonylureas in a Private  
Hospital in Bandung City

<sup>1</sup>Fajri Zakiyyatu Sa'adah, <sup>2</sup>Fetri Lestari, <sup>3</sup>Umi Yuniarni

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,  
Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: <sup>1</sup>sfajrizakiyyatu@gmail.com, <sup>2</sup>fetrilestari@gmail.com, <sup>3</sup>uyuniarni@gmail.com

**Abstract.** Diabetes mellitus (DM) is defined as an elevated blood glucose and can be treated with sulfonylureas. Presence of other disease allows to use some medications, so it is necessary to study drug interactions. This research is non-experimental, data retrieved retrospectively on antidiabetic prescriptions period January-June 2015 from interne clinic and cardiac clinic that meet the inclusion and exclusion criteria. Data is analyzed descriptively based on mechanism. Parameters are analyzed include drugs that interact with sulfonylureas, mechanism of interactions and the effects of drug interactions. The result showed 107 drug regiments that probability occur drug interactions, there are pharmacokinetic mechanism 19,44%; pharmacodynamic 63,89%; and unknown 16,67%. The most interaction of sulfonylurea is glimepiride were 43 cases. Pharmacokinetic interaction occurs when a sulfonylurea is used with allopurinol, rifampicin and gemfibrozil. While the mechanism of pharmacodynamic interaction occurs between sulfonylureas with ACE inhibitors, salicylates, diuretics and nifedipine. The effects from drug interactions should be monitored therapy, dosing or timing of drug administration.

**Keywords:** drug interactions, diabetes mellitus, sulfonylurea.

**Abstrak.** Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah dan dapat diterapi dengan golongan sulfonilurea. Adanya penyakit penyerta memungkinkan penggunaan beberapa jenis obat, sehingga perlu dikaji adanya interaksi obat. Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental, data diambil secara retrospektif terhadap resep periode Januari-Juni 2015 dari Klinik Penyakit Dalam dan Klinik Jantung yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisis secara deskriptif berdasarkan mekanisme. Parameter yang dianalisis meliputi obat-obat yang berinteraksi dengan sulfonilurea, mekanisme interaksi serta dampak interaksi obat. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 72 regimen obat yang berpotensi berinteraksi, yaitu mekanisme secara farmakokinetik 19,44%; farmakodinamik 63,89%; dan tidak diketahui 16,67%. Golongan sulfonilurea yang paling banyak berinteraksi adalah glimepirid sebanyak 43 kasus. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika sulfonilurea digunakan bersama allopurinol, rifampisin dan gemfibrozil. Sedangkan mekanisme interaksi secara farmakodinamik terjadi antara sulfonilurea dengan ACE Inhibitor, salisilat, diuretik dan nifedipin. Secara umum interaksi obat tersebut dapat ditangani dengan pemantauan terapi, pengaturan dosis atau pengaturan waktu pemberian obat.

**Kata Kunci:** interaksi obat, diabetes mellitus, sulfonylurea.

## A. Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) adalah kondisi penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa yang tinggi di dalam darah karena tubuh tidak bisa menghasilkan atau menggunakan insulin secara tepat (Katzung *et al.*, 2012:743). Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 oleh Kementerian Kesehatan RI, prevalensi DM di Indonesia berdasarkan jawaban pernah didiagnosis dokter sebesar 1,5% sedangkan berdasarkan gejala sebesar 2,1%. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2011:1).

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang dapat menyebabkan timbulnya keluhan lain atau bahkan penyakit baru sehingga dipilih sejumlah obat untuk dijadikan terapi, misalnya antidislipidemia, antihipertensi dan antiplatelet. Pemberian obat-obatan yang bermacam-macam tersebut cenderung mendorong terjadinya pola pengobatan yang tidak rasional (Triplitt, 2006:202). Pasien DM tentunya membutuhkan beberapa penanganan terapi untuk menurunkan resiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Saat ini, obat-obatan golongan biguanida, seperti metformin, digunakan sebagai terapi pertama untuk pasien DM tipe 2 yang ditambah dengan perubahan gaya hidup. Bila terjadi kegagalan terapi, kombinasi metformin dengan obat antidiabetes lain akan dilakukan (ADA, 2012:S21). Penggunaan lebih dari satu obat pada waktu yang sama ditujukan untuk mengobati satu atau beberapa kondisi patologis. Jika obat kedua diberikan bersamaan atau sebelum atau segera setelah yang pertama, memungkinkan terjadinya perubahan aktivitas klinik obat yang pertama, fenomena ini disebut sebagai interaksi obat. Efek dari interaksi obat salah satunya dapat menyebabkan efek samping obat yang serius (Rahman *et al.*, 2014:123).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jenis obat yang berinteraksi dengan golongan sulfonilurea, mengetahui mekanisme interaksi, dampak dari interaksi, serta penanganan interaksi obat yang terjadi.

## B. Landasan Teori

Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang dikaitkan dengan masalah metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta dapat menimbulkan komplikasi kronik seperti gangguan mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (Dipiro, 2009:210).

Secara klinis, sebagian besar pasien dapat diklasifikasikan sebagai penderita diabetes mellitus tipe I, atau diabetes mellitus tipe II. Diabetes mellitus tipe I dapat disebabkan oleh karena adanya cedera pada sel-sel beta pankreas atau penyakit yang mengganggu produksi insulin. Infeksi virus atau gangguan autoimun dapat pula menjadi penyebab rusaknya sel beta pada banyak pasien dengan diabetes tipe I, namun faktor keturunan juga dapat menjadi peran utama dalam menentukan kerentanan sel beta terhadap hal tersebut. Diabetes mellitus tipe II disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin ini seringkali disebut sebagai resistensi insulin. Penurunan sensitivitas insulin akan mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat.

Interaksi obat adalah keadaan dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, yang dapat menghasilkan efek meningkat atau menurun atau menghasilkan efek baru yang tidak dihasilkan oleh obat tersebut. Interaksi ini dapat terjadi dari penyalahgunaan yang disengaja atau karena kurangnya pengetahuan tentang bahan-bahan aktif yang terdapat dalam zat terkait (Bushra *et al.*, 2011:77).

Mekanisme interaksi obat secara umum dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat kedua sehingga kadar plasma kedua obat meningkat atau menurun. Akibatnya terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektifitas obat tersebut (Tatro, 2009).

Interaksi farmakodinamik terjadi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama, sehingga terjadi efek yang aditif, sinergis, atau antagonis tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma atau seringkali interaksi obat terjadi karena secara langsung berkompetisi dengan reseptor (Stockley, 2008:9).

1. Interaksi aditif atau sinergis yaitu jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Ini adalah jumlah dari efek kedua obat dan dapat menjadi diinginkan atau tidak diinginkan. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksitas, nefrotoksitas, depresi sumsum tulang) (Stockley, 2008:9).
2. Interaksi antagonis atau berlawanan yaitu berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memper-panjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan (Stockley, 2008:10).

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data berupa lembar resep pasien rawat jalan pada periode Januari-Juni 2015 yang terdapat obat antidiabetes dari Klinik Penyakit Dalam dan Klinik Jantung. Resep yang memenuhi kriteria inklusi terdapat sebanyak 5124 lembar dan data lembar resep yang diambil sesuai perhitungan sampel adalah 400 lembar. Dari sejumlah data resep tersebut terdapat 72 kasus interaksi golongan sulfonilurea. Berdasarkan **Tabel 1** dapat dilihat bahwa pada peresepan obat antidiabetes, golongan sulfonilurea yang menunjukkan potensi interaksi terbanyak adalah glimepirid yaitu sebanyak 43 kasus (59,72%).

Penggolongan potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme secara farmakokinetika atau farmakodinamika dapat bermanfaat dalam melakukan upaya pencegahan terhadap efek merugikan yang dapat ditimbulkan akibat interaksi obat. Dengan mengetahui mekanisme interaksi obat, farmasis dapat menentukan langkah yang tepat dalam mengatasi masalah tersebut misalnya dengan pengaturan dosis atau pengaturan waktu pemberian obat. Sebagai contoh untuk mengatasi interaksi secara farmakokinetika pada proses absorpsi dapat dilakukan pengaturan waktu pemberian obat, sedangkan mengatasi interaksi dengan mekanisme lainnya dapat dilakukan pengaturan dosis. Antidiabetes golongan sulfonilurea merupakan substrat isoenzim CYP2C9. Penggunaan glimepirid bersama rifampisin yang merupakan induktor enzim sitokrom P450 akan menyebabkan proses metabolisme glimepirid ditingkatkan dengan adanya rifampisin, sehingga dapat menurunkan efek antidiabetes. Maka untuk mengatasi hal tersebut pasien yang memakai sulfonilurea perlu peningkatan dosis saat digunakan bersama rifampisin (Stockley, 2008:501).

Interaksi pada proses metabolisme juga terjadi pada saat sulfonilurea digunakan bersama gemfibrozil yang merupakan inhibitor enzim sitokrom P450 menyebabkan proses metabolisme sulfonilurea dihambat sehingga meningkatkan efek antidiabetes dan berpotensi terjadinya hipoglikemia (Stockley, 2008:489).

**Tabel 1.** Kasus Interaksi Obat dan Mekanisme Interaksi yang Terjadi

Obat yang berinteraksi	Jumlah Kasus N (%)	Jenis Interaksi N (%)	Mekanisme Interaksi
Gliklazid + Allopurinol	6 (8,33)	Farmakokinetika 14 (19,44)	Allopurinol menghambat ekskresi Gliklazid
Glibenklamid + Gemfibrozil	1 (1,39)		Gemfibrozil menghambat metabolisme Glibenklamid
Glimepirid + Gemfibrozil	6 (8,33)		Gemfibrozil menghambat metabolisme Glimepirid
Glimepirid + Rifampisin	1 (1,39)		Rifampisin meningkatkan metabolisme Glimepirid
Gliklazid + Lisinopril	1 (1,39)		<i>ACE inhibitor</i> meningkatkan <i>uptake</i> glukosa dengan meningkatkan aliran darah kapiler pada otot skelet.
Gliklazid + Nifedipin	1 (1,39)		Nifedipin menginhibisi sekresi insulin, perubahan <i>uptake</i> glukosa oleh liver
Glibenklamid + Aspirin	6 (8,33)		Salisilat dapat mengurangi kadar glukosa plasma dan meningkatkan sekresi insulin.
Glibenklamid + Furosemid	6 (8,33)		Furosemid dapat menurunkan toleransi glukosa.
Glibenclamid + Hidroklorotiazid	2 (2,78)		Hidroklorotiazid dapat menurunkan sensitivitas jaringan insulin.
Glibenklamid + Lisinopril	3 (4,17)		<i>ACE inhibitor</i> meningkatkan <i>uptake</i> glukosa dengan meningkatkan aliran darah kapiler pada otot skelet.
Glibenklamid + Nifedipin	1 (1,39)	Farmakodinamika 46 (63,89)	Nifedipin menginhibisi sekresi insulin, perubahan <i>uptake</i> glukosa oleh liver
Glimepirid + Captopril	3 (4,17)		<i>ACE inhibitor</i> meningkatkan <i>uptake</i> glukosa dengan meningkatkan aliran darah kapiler pada otot skelet.
Glimepirid + Furosemid	5 (6,94)		Furosemid dapat menurunkan toleransi glukosa.
Glimepirid + Hidroklrotiazid	12 (16,67)		Hidroklorotiazid dapat menurunkan sensitivitas jaringan insulin.
Glimepirid + Lisinopril	4 (5,56)		<i>ACE inhibitor</i> meningkatkan <i>uptake</i> glukosa dengan meningkatkan aliran darah kapiler pada otot skelet.
Glimepirid + Nifedipin	2 (2,78)		Nifedipin menginhibisi sekresi insulin, perubahan <i>uptake</i> glukosa oleh liver
Glibenklamid + Simvastatin	2 (2,78)		Tidak diketahui
Glimepirid + Simvastatin	10 (13,89)		Tidak diketahui
<b>Jumlah</b>			

Interaksi secara farmakodinamika paling banyak menimbulkan efek sinergis atau aditif terhadap antidiabetes. Interaksi bersifat sinergis atau aditif terjadi pada obat-obat yang memiliki efek meningkatkan sensitivitas insulin atau menstimulasi sekresi insulin seperti golongan *ACE inhibitor* (captopril, ramipril, dan lisinopril) serta golongan salisilat (aspirin), serta obat-obat yang memiliki efek menurunkan sensitivitas insulin atau menginhibisi sekresi insulin seperti golongan diuretik.

Interaksi antara sulfonilurea dengan *ACE inhibitor* bersifat aditif yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin. *ACE inhibitor* dapat meningkatkan bradikinin yang menurunkan *uptake* glukosa oleh hati, sehingga berpotensi menyebabkan hipoglikemia (Kurtz, 2004: 2254). Penanganan interaksi obat ini dapat dilakukan dengan cara pengaturan dosis obat yang diberikan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien (Nurlaelah, dkk., 2014).

Interaksi antara sulfonilurea dengan aspirin yang merupakan golongan salisilat merupakan interaksi farmakodinamik yang bersifat aditif, yaitu meningkatkan efek dari insulin sehingga memungkinkan terjadinya efek hipoglikemia. Pasien yang menggunakan kedua obat ini perlu dilakukan pemantauan terapi (Budhidarmaja, 2013:16).

Efek lain dari interaksi secara farmakodinamika adalah efek antagonis terhadap antidiabetes, seperti interaksi antara sulfonilurea dengan golongan diuretik dimana golongan diuretik baik diuretik loop atau diuretik tiazid dapat menurunkan toleransi glukosa yang menyebabkan hiperglikemia, ketika digunakan bersama sulfonilurea maka efeknya menjadi dilawan. Bila kadar glukosa darah meningkat dengan dosis terapi biasanya, maka diperlukan peningkatan dosis antidiabetes (Stockley, 2008:487).

Penggunaan obat-obatan yang berpotensi mengalami interaksi harus diperhatikan beberapa hal antara lain dosis yang diberikan, waktu pemberian, dan pemantauan hasil ataupun perubahan hasil terapi. Dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien karena untuk kasus tertentu pasien dapat mengalami hipoglikemia akut sehingga menyebabkan pasien menjadi lemah atau pingsan. Waktu pemberian obat dapat disesuaikan apabila interaksi terjadi pada proses absorpsi sehingga tidak akan mempengaruhi kadar obat dalam plasma. Pemantauan terapi sangat diperlukan untuk mengetahui tindakan selanjutnya yang dilakukan oleh dokter atau pasien.

#### **D. Kesimpulan**

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Antidiabetes golongan sulfonilurea akan berinteraksi secara farmakokinetika dengan allopurinol pada proses ekskresi serta berinteraksi dengan rifampisin dan gemfibrozil pada proses metabolisme.
2. Antidiabetes golongan sulfonilurea akan berinteraksi secara farmakodinamika bersifat sinergis dengan ACE Inhibitor dan salisilat menyebabkan meningkatnya efek hipoglikemik, serta interaksi bersifat antagonis ketika digunakan bersama diuretik dan nifedipin menyebabkan menurunnya efek hipoglikemik.
3. Dampak interaksi obat tidak selamanya buruk dan beberapa interaksi obat sengaja dimanfaatkan misalnya antidiabetes dengan *ACE Inhibitor*. Dampak interaksi yang merugikan dan perlu dihindari contohnya pioglitazon dengan gemfibrozil karena akan meningkatkan toksisitas antidiabetes dan menyebabkan gejala hipoglikemik.

## E. Saran

Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian interaksi obat dengan metode prospektif, terutama untuk mengetahui tingkat keparahan interaksi diperlukan pemantauan langsung dengan melakukan wawancara terhadap pasien atas gejala atau efek lain yang dirasakan. Kemudian penanganan interaksi obat dapat dianalisis lebih lanjut yang disesuaikan dengan informasi yang diberikan oleh dokter pada resep seperti tujuan dilakukan kombinasi obat serta pengaturan dosisnya.

## Daftar Pustaka

- American Diabetes Association (ADA). (2012). 'Standards of Medical Care in Diabetes'. *Diabetes Care*, Januari, Volume 35, Supplement I.
- Budhidarmadja, Eko. (2013). *Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Hipoglikemia pada Diabetes Melitus di Poliklinik RSUP Dr Kariadi*, Laporan Penelitian, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Bushra Rabia, Nousheen Aslam, Arshad Yar Khan. (2011). 'Food-Drug Interactions'. *Oman Medical Journal*, 9 Desember, Vol. 26, No. 2.
- Dipiro, JT. (2009). *Pharmacotherapy Handbook, Seventh Edition*, Mc Graw Hill, New York.
- Katzung, Bertram G., et al. (2012). *Basic and Clinical Pharmacology, 12<sup>th</sup> Edition*, The Mc Graw-Hill Companies, New York.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Riset Kesehatan Dasar 2013* (<http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risesdas%202013.pdf>) diunduh pada 6 November 2015.
- Nurlaelah, Ida, dkk. (2014). *Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Melitus (Dm) Dengan Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan Rsud Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014*. [Skripsi], Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Tadulako, Palu.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). (2011). *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe2 di Indonesia*. Perkeni, Jakarta.
- Rahman MA, Salam MA, Sultan MZ, et al. (2014). 'DSC and HPLC Studies Of Some Common Antidiabetic and Antihypertensive Drugs'. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 23 July, Vol. 17, No. 2.
- Stockley, I.H. (2008). *Stockley's Drug Interactions Eighth Edition*, Pharmaceutical Press, Great Britain.
- Tatro, D.S. (2009). *Drug Interaction Fact, The Authority on Drug Interaction*, Wolters Kluwer Health, California.
- Triplitt, Curtis. 2006. *Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes*. Pharmacy update (<http://spectrum.diabetesjournals.org/content/19/4/202.extract>), Vol. 19, No. 4, diunduh pada 6 November 2015.