

Pemantauan Efek Samping Obat Kombinasi Antidiabetes dan Fitofarmaka “X” Pada Pasien DM Tipe-2 di Komunitas

Yulianto^{1*}, Kartini¹, Agung Pranoto², Lisa Aditama¹, Raymond Tjandrawinata³

¹Universitas Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

²Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

³DLBS Dextra, Cikarang, Indonesia 17835

*email: ian.jehuda@gmail.com

ABSTRAK

Pada saat ini penggunaan obat herbal untuk menunjang pengobatan diabetes melitus meningkat tajam. Oleh karena itu, *American Diabetes Association* (ADA) mengangkat isu tentang “*Unproven Therapies*” yang mendorong langkah observasi klinis untuk mengevaluasi efektivitas obat herbal dan waspada terhadap resiko-resiko yang mungkin timbul. Salah satu obat herbal yang sedang populer sebagai penunjang terapi diabetes melitus (DM) yaitu Fitofarmaka “X”. Penelitian ini menggunakan metode *Prospective Cohort Study* untuk menilai terapi kombinasi konvensional antidiabetes + fitofarmaka “X” pada kejadian *Adverse Drug Reactions* (ADR)/ efek samping Obat (ESO) pada pasien DM tipe-2 di Rumah Diabetes UBAYA selama 1 bulan. Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi kombinasi obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X” mengalami kejadian ESO berupa gejala mual, *abdominaldiscomfor* dan diare. Efek samping obat yang muncul terkadang tidak dikenali dan dipahami oleh pasien. Untuk itu perlu manajemen yang baik dalam mengelola terapi obat antidiabetes konvensional maupun kombinasi dengan fitofarmaka “X” pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di komunitas

Kata Kunci: DM (Diabetes Melitus), ADA (*American Diabetes association*), ADR (*Adverse Drug Reaction*), (ESO) Efek Samping Obat

ABSTRACT

At The Present the use of Herbal Medicines to support diabetes mellitus treatment is increasing. Therefore, the American Diabetes Association (ADA) raises the issue of “*Unproven Therapies*” which encourages clinical observation steps to evaluate the effectiveness of herbal medicines and be aware of risks that may arise. One of herbal medicine that is popular as complementary therapy for diabetes mellitus is Phytopharmaca “X”. These Studies use the *Prospective Cohort Study* method to asses the conventional combination therapy of antidiabetic + phytopharmaca “X” in the event of *Adverse Drug Reactions* (ADRs) in type 2 DM patients at “Rumah Diabetes Ubaya” for 1 month. This study shows that experiences ADR events in the form of symptoms of nausea, abdominal discomfort, and diarrhea at the combination therapy of conventional antidiabetic + phytopharmaca “X” group. The side Effects of drug are sometimes not recognized and understood by patients. For this reason, management of conventional antidiabetic or combination with phytoparmaca “X” therapy is needed for type 2 diabetes mellitus patients in the community.

Key Words: DM (Diabetes Melitus), ADA (*American Diabetes association*), ADR (*Adverse Drug Reaction*), Adverse effect

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang terjadi dimana tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin dan tidak dapat digunakan secara efektif sehingga menyebabkan tingginya konsentrasi glukosa dalam darah, untuk itu memerlukan kepatuhan yang baik terhadap keterukuran gaya hidup dan pengobatan untuk mencapai kontrol glikemik yang baik agar meminimalkan resiko komplikasi jangka pendek dan jangka panjang [(IDF, 2015; Mahfouz & Awadalla, 2011)]. Pada dasarnya ada jenis pendekatan dalam penatalaksanaan DM antara lain pendekatan tanpa obat dan pendekatan melalui terapi obat. Pendekatan terapi melalui terapi obat (oral antidiabetes (OAD) dan insulin) pada pasien diabetes melitus dapat dilakukan apabila pendekatan tanpa terapi obat belum berhasil mencapai target [(Bina et al., 2005)].

Target pencapaian kontrol glikemik pada pasien diabetes mellitus di Indonesia masih belum tercapai secara memuaskan, dimana sebagian masih di atas target yang diinginkan sebesar 7 % [(Perkeni, 2015)]. Menurut penelitian *Adherence and Self-Management Monitoring Tool* (ASMMT), ketidakpatuhan pasien DM meliputi 59 %

pasien tidak patuh dengan obat antidiabetes; 51,7 % masalah keuangan; 34,5 % mengalami efek samping; 20 % tidak terbuka terhadap dokter; 13,8 % keyakinan ketidakampuhan obat antidiabetes sehingga beralih pada pengobatan dengan obat herbal [(Yusuff, Obe, & Joseph, 2008)].

Melihat popularitas obat herbal, *World Health Organization* (WHO) dalam *WHO Regional Meeting on The Use of Herbal Medicine in Primary Health Care* tahun 2009 mendukung penggunaan obat herbal dalam pelayanan kesehatan dasar [(Kemenkes RI, 2011b)]. Di Indonesia, salah satu fitofarmaka (mengandung kayu manis/ *Cinnamon burmanii* dan *Lagerstroemia speciosa*) yang berkhasiat untuk menunjang terapi antidiabetes dan sudah beredar dipasaran bahkan diresepkan oleh dokter yaitu Fitofarmaka “X”. Menurut Paul Crawford, *Cinnamon* dapat menurunkan HBA1C 0,83% (95% CI, 0,46-1,20) dibandingkan dengan penggunaan *usual care* sebesar 0,37% (95% CI, 0,15-0,59) [(Crawford, 2009)]. Penelitian prospektif Tjokroprawiro menunjukkan bahwa setelah 12 minggu *treatment* menggunakan fitofarmaka “X” yang dikombinasikan dengan Obat Antiadiabetes (OAD) secara signifikan memperbaiki

metabolik meliputi penurunan glukosa 1 jam *post prandial* ($p < 0,021$), menurunkan A1C ($p < 0,001$), menurunkan LDL ($p < 0,20$), menurunkan Kolesterol total ($p < 0,013$) dan meningkatkan adiponektin ($p < 0,001$) [(Tjokroprawiro & Murtiwi, 2014)]. Menurut Permenkes No 37 Tahun 2017 tentang pelayanan kesehatan tradisional integrasi dimana penyelenggaraan kesehatan tradisional integrasi dilakukan secara bersama oleh tenaga kesehatan tradisional dan tenaga kesehatan lain untuk pengobatan/perawatan pasien [(Permenkes RI, 2017)]. Hal ini sejalan dengan misi Apoteker adalah untuk menghasilkan layanan kefarmasian secara langsung bertanggung jawab pada layanan pengobatan untuk mencapai *outcome* yang diinginkan yaitu meningkatkan kualitas hidup pasien [(Elements, 1993)]. Maka dari itu Apoteker sebagai salah satu tenaga profesional kesehatan yang menjamin pengobatan pasien diharapkan memberikan perhatian lebih terhadap pengendalian dan pengawasan pengobatan pasien secara keseluruhan baik pengobatan konvensional maupun herbal [(Robert J. Cipolle, Strand, & J, 2004)].

Dalam pengelolaan diabetes melitus, praktisi kesehatan maupun pasien sendiri dapat menggunakan obat herbal (fitofarmaka) untuk tercapainya hasil terapi yang lebih optimal. Pada penelitian ini obat fitofarmaka yang ingin diamati ialah yang mengandung *Cinnamomum burmanii* dan *lagerstroemin*. Berdasarkan penjelasan di atas, perlu dilakukan penelitian untuk menilai dan mengevaluasi keamanan terapi berupa pemantauan *adverse drug reaction* (ADR)/efek samping obat kombinasi obat antidiabetes konvensional dan fitofarmaka “X”.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain non-ekperimental *Prospective Cohort Study* memantau keamanan pada penggunaan kombinasi obat antidiabetes konvensional dan Fitofarmaka “X” pada pasien DM tipe-2 di Komunitas Rumah Diabetes UBAYA periode Maret 2018 – Juli 2018. Total dari 42 pasien yang masuk kedalam kriteria inklusi penelitian serta telah mendapatkan sertifikat Laik Etik dari Komite Etik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya dengan no izin etik 023/KE/VI/2018.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi meliputi : Pasien yang terdiagnosa DM tipe-2 di Rumah Diabetes Ubaya; Pasien DM tipe-2 yang sedang menggunakan obat antidiabetes konvensional baik yang menggunakan monoterapi, dual terapi, triple terapi dan kombinasi insulin dan pasien baru yang menggunakan fitofarmaka “X” ; Pasien diabetes mellitus berusia ≥ 18 tahun; pasien yang sehat secara psikis dan setuju untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*; pasien mampu membaca dan mengerti kuisioner yang diberikan[(Perkeni, 2011; Riddle et al., 2018)]. Kriteria eksklusi meliputi: Pasien DM tipe-2 yang menderita infeksi *ulcus diabetic* dalam perawatan infeksi dan sedang menjalani hemodialisa.

Pengumpulan Data

Pasien yang bersedia menjadi relawan penelitian diwawancara terkait demografi pasien, penggunaan kombinasi obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X” (*Pre-Post*) dan wawancara terkait pengalaman dugaan *adverse drug reactions* kemudian dilakukan analisa kategori kausalitas menggunakan Naranjo dan *New Genetic Algorithm (NGA) tools* untuk menilai dugaan efek samping obat yang

kemungkinan terjadi di awal dan akhir penelitian. Untuk menilai dugaan efek samping yang muncul maka pasien akan diwawancarai terkait gejala yang dialami terkait penggunaan terapi selain gejala dari penyakit diabetes mellitus. Data yang telah dikumpulkan dijelaskan sebagai jumlah dan presentase pada bagian tabel. Dengan menggunakan Microsoft Excel.

Definisi

Efek samping obat merupakan respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan dan terjadi pada penggunaan dosis normal dalam manusia untuk profilaksis, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fisiologis[(Edwards & Aronson, 2000)]. Obat antidiabetes dikatakan aman pada penelitian ini meliputi penurunan kejadian *adverse drug reaction*/efek samping obat dibandingkan dengan obat yang sebelumnya di pasaran yang disetujui oleh US-FDA[(FDA, 2017)].

Identifikasi ESO

Berikut ini merupakan efek samping yang diduga muncul meliputi gejala-gejala hipoglikemik, gangguan saluran pencernaan (*abdominal pain* atau *discomfort* dan diare) (Kemenkes RI, 2011a; NICE, 2014; Perkeni, 2015).

Identifikasi ESO menggunakan Naranjo dengan sensitivitas sebesar 16,22% dan spesifisitas 98,84% dan NGA *tools* dengan sensitifitas 83,78% dan spesifisitas 71,00 %. Kemudian mengkalkulasikan total skor kategori kausalitas meliputi ragu-ragu (≤ 0), cukup mungkin (1-4), mungkin (5-8) dan Sangat mungkin (≥ 9) untuk kuisioner naranjo. Sedangkan kausalitas NGA meliputi bukan ADR [$0 \leq P \leq 0,50$ ($S \leq 61$)], Kemungkinan kecil ADR [$0,50 \leq P \leq 0,63$ ($63 \leq S \leq 75$)], Kemungkinan besar ADR [$0,63 \leq P \leq 0,75$ ($76 \leq S \leq 88$)], Pasti ADR [$0,75 \leq P \leq 1$ ($S \geq 89$)] dengan nilai probabilitas [$P = (S-8)/108$] [(Koh, Wei, & Chuen, 2007)].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Sebanyak 42 orang pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Data rinci karakteristik klinis *baseline* pasien penelitian ditunjukkan pada tabel 1. Berdasarkan hasil pengumpulan data pasien menunjukkan bahwa rata-rata usia pasien kelompok terapi konvensional 60,57±8,47 tahun dan 52,95±10,84 tahun pada kelompok terapi kombinasi konvensional + fitofarmaka “X”. Durasi menderita diabetes mellitus sekitar 12,57±8,35 tahun pada kelompok terapi konvensional dan

14,48±9,82 tahun. Kadar HBA1C sebesar 8,63±2,30 % pada kelompok terapi konvensional dan 9,29±2,03 % pada kelompok terapi kombinasi konvensional + fitofarmaka “X”. Kadar GDP sebesar 165,62±59,28 pada kelompok terapi konvensional dan 205,33±73,33 pada kelompok kombinasi terapi obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X”.

Tabel 1. Karakter Klinis Subjek Penelitian

Karakter Klinis	Kelompok Konvensional	Kelompok Kombinasi Konvensional + fitofarmaka “X”
Jumlah Pasien (n)	21	21
Σ Laki-Laki	12	10
Σ Perempuan	9	11
Usia (tahun)	60,57 ± 8,47	52,95 ± 10,84
19-44 Tahun	0	3
45-64 Tahun	13	14
65-75 Tahun	8	4
Lama Diabetes (tahun)	12,57 ± 8,35	14,48 ± 9,82
Σ < 5 Tahun	5	4
Σ 5-10 Tahun	4	4
Σ > 10 Tahun	12	13
Body Mass Index/BMI (n)	25,39±3,88	26,22±5,31
Σ Normal	10	12
Σ Over Weight	8	6
Σ Obese	3	3

Karakter Klinis	Kelompok Konvensional	Kelompok Kombinasi Konvensional + fitofarmaka “X”
Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	165.62±59.28	205,33±73,33
Glycated Albumin (%)	20,60±6,45	23,43±7,53
HBA1C (%)	8,63±2,30	9,29±2,03
Terapi Diabetes (n)		
Monoterapi	0	5
Dual Terapi	10	5
Triple Terapi	0	2
Kombinasi	11	9
Insulin		

Data merupakan rata-rata±SD atau *Range*

(n) Obat antidiabetes Konvensional : Obat oral antidiabetes maupun insulin

Analisa kategori kausalitas *pre-study*

Berdasarkan hasil wawancara, pengumpulan data sekunder serta analisis kausalitas efek samping obat yang dilakukan sesaat pengumpulan data awal penelitian pada kelompok terapi antidiabetes konvensional atau kelompok kombinasi antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X” menggunakan Naranjo dan *New Genetic Algorithm* (NGA) *tools* didapatkan gejala efek samping obat yang muncul berupa gejala hipoglikemik (pusing dan gemeteran) sebanyak 5 orang serta sebanyak 1 orang merasa mual. Hasil analisa kausalitas menggunakan algoritma

naranjo menunjukkan bahwa 4 orang berada dalam kategori kausalitas mungkin/*Propable* dan 1 orang dengan kategori kausalitas cukup mungkin/*possible*, sedangkan berdasarkan hasil analisa kausalitas menggunakan kuisioner NGA sebanyak 1 orang dengan kategori mungkin/*probable* dan sebanyak 4 orang dalam kategori cukup mungkin/*Possible* pada kelompok konvensional. Sedangkan hasil analisa kausalitas efek samping obat dengan menggunakan naranjo *tools* menunjukkan sebanyak 6 orang dan 2 orang dalam kategori mungkin/*probable* menggunakan NGA. Sebanyak 4 orang dalam kategori cukup mungkin/*possible* menggunakan NGA seperti ditampilkan pada tabel 2 di bawah ini.

Berdasarkan hasil wawancara *pre-study* terhadap pasien dan penilaian menggunakan naranjo dan NGA *tools* menunjukkan gejala hipoglikemik (pusing dan gemetar) sebesar 19,04 % dan mual sebesar 4,76 % pada kelompok antidiabetes konvensional. Sedangkan pada kelompok terapi kombinasi obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X” menunjukkan adanya kemungkinan gejala

hipoglikemik sebesar 19,04 % dan mual 4,76 % seperti yang tertera pada Gambar 1.. Berdasarkan hasil wawancara pada pasien yang mengalami gejala mual didapati bahwa pasien menggunakan salah satu obat anti diabetes konvensional yaitu metformin. Sedangkan gejala hipoglikemik berupa pusing dan gemeteran diakibatkan penggunaan obat hipoglikemik dengan faktor kurangnya asupan makanan pasien.

Tabel 2. Analisis Kejadian Adverse Drug Reaction (ADR) Pre Treatment menggunakan kuisioner algoritma Naranjo dan NGA

Kriteria Penilaian ESO	Kelompok			
	Konvensional		Konvensional + fitofarmaka "X"	
	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)
Sangat Mungkin	0	0	0	0

Kriteria Penilaian ESO	Kelompok			
	Konvensional		Konvensional + fitofarmaka "X"	
	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)
/ High Probable Naranjo : ≥ 9 NGA : $0,75 \leq P \leq 1$ ($S \geq 89$)				
Mungkin / Probable Naranjo : 5-8 NGA : $0,63 \leq P < 0,75$ ($76 \leq S \leq 88$)	4	0	6	2

Kriteria Penilaian ESO	Kelompok			
	Konvensional		Konvensional + fitofarmaka “X”	
	Algoritma Naranjo	NGA	Algoritma Naranjo	NGA
	(N=21)	(N=21)	(N=21)	(N=21)
Cukup Mungkin / Possible Naranjo : 1-4 NGA : $0,50 \leq P < 0,63$ ($62 \leq S \leq 75$)	0	4	0	4
Ragu-Ragu / Doubtful Naranjo : ≤ 0	0	0	0	0

Kriteria Penilaian ESO	Kelompok			
	Konvensional		Konvensional + fitofarmaka “X”	
	Algoritma Naranjo	NGA	Algoritma Naranjo	NGA
	(N=21)	(N=21)	(N=21)	(N=21)
NGA : $0 \leq P < 0,5$ $0 (S \leq 61)$				
Tanpa kejadian efek samping	17	17	15	15

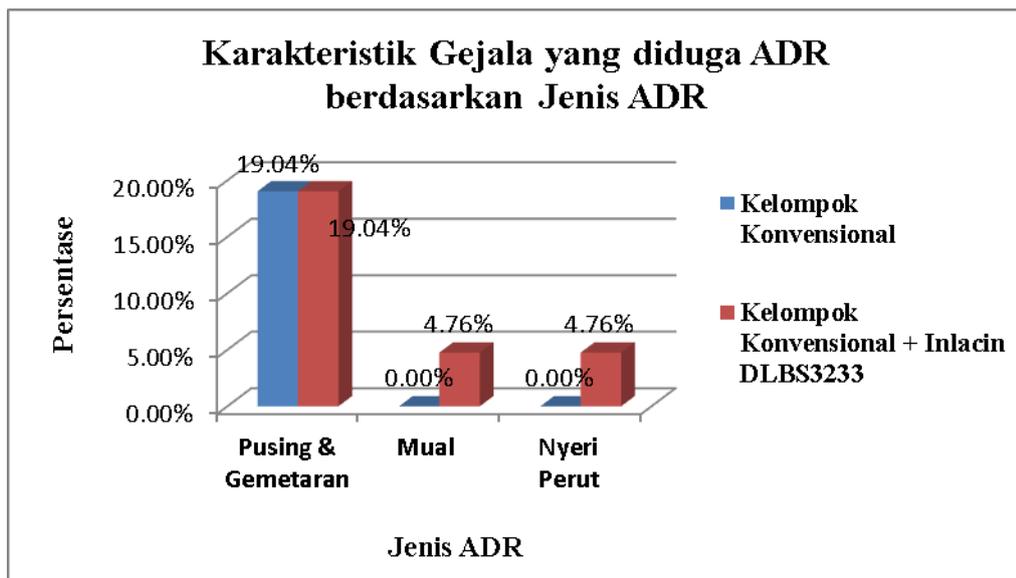
Keterangan :

P = Probabilitas [$P = (S-8)/100$]

S = Total Skor

N : Jumlah Sampel

NGA : *New Genetic Algorithm*



Gambar 1 Gejala ADR *Pre Treatment* pada kelompok konvensional dan kelompok kombinasi fitofarmaka “X”

Analisa kategori kausalitas *post-study*

Berdasarkan hasil analisa kategori kausalitas ADR *post-study* menunjukkan timbulnya gejala hipoglikemik berupa gemetar pada kelompok obat antidiabetes konvensional, diare dan *abdominal discomfort* pada kelompok obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X”. Hasil analisis kategori kausalitas menggunakan naranjo dan NGA *tools* menunjukkan sebanyak 1 kategori mungkin/*probable* dengan naranjo dan 1 kategori mungkin/*probable* dengan NGA pada kelompok obat antidiabetes konvensional. Sedangkan hasil analisa kausalitas pada kelompok kombinasi obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka

“X” menunjukkan sebanyak 4 kategori cukup mungkin/*possible* dengan menggunakan algoritma Naranjo maupun NGA seperti ditampilkan pada tabel 4 di bawah ini.

Tabel 3. Analisis kejadian *Adverse Drug Reactions (ADR) post treatment* menggunakan kuisioner Naranjo dan NGA

Kriteria Penilaian ESO	Kelompok			
	Konvensional		Konvensional + Inlacin DLBS3233	
	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)
Sangat Mungkin / <i>High Probable</i> Naranjo : ≥ 9	0	0	0	0

Kriteria Penilaian ESO	Kelompok			
	Konvensional		Konvensional + Inlacin DLBS ₃₂₃₃	
	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)	Algoritma Naranjo (N=21)	NGA (N=21)
NGA : $0,75 \leq P \leq 1$ ($S \geq 89$)				
Mungkin / Probable Naranjo : 5-8 NGA : $0,63 \leq P < 0,75$ ($76 \leq S \leq 88$)	1	1	0	0
Cukup Mungkin / Possible Naranjo : 1-4 NGA : $0,50 \leq P < 0,63$ ($62 \leq S \leq 75$)	0	0	4	4
Ragu-Ragu / Doubtful Naranjo : ≤ 0 NGA : $0 \leq P < 0,5$ ($S \leq 61$)	0	0	0	0
Tanpa Kejadian Efek Samping	20	20	17	17

Keterangan :

P = Probabilitas [$P = (S-8)/100$]

S = Total Skor

N : Jumlah Sampel

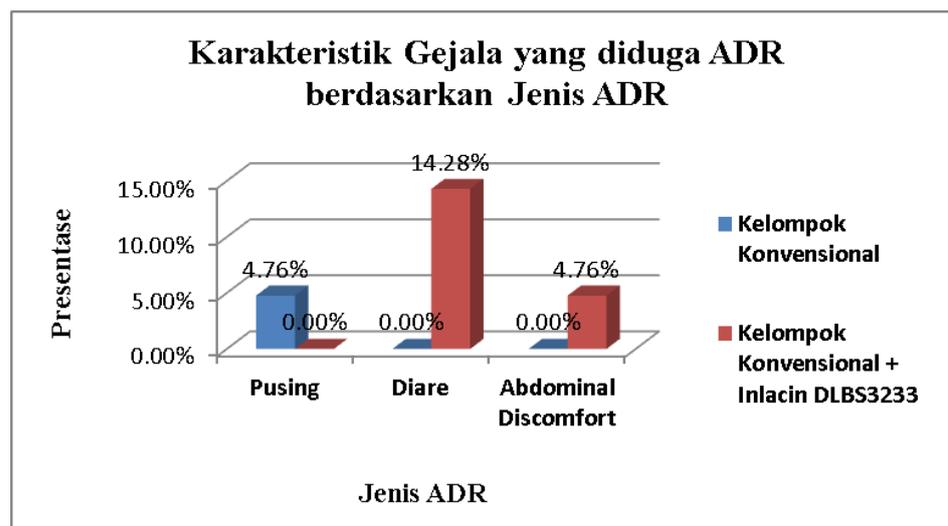
NGA : *New Genetic Algoritim*

Persentase dugaan kejadian ADR berupa pusing (gejala hipoglikemik) sebanyak 4,76 % pada kelompok pasien yang menggunakan antidiabetes konvensional. Sedangkan pada kelompok pasien yang menggunakan kombinasi antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X” berupa diare sebanyak 14,28 % dan *abdominal discomfort* sebanyak 4,76 % seperti ditampilkan pada Gambar 2 di bawah ini.

Berdasarkan hasil wawancara terhadap pasien menunjukkan bahwa pasien mengalami gemetar (gejala hipoglikemik) dikarenakan kurangnya asupan pasien, diare dan mual yang mungkin diakibatkan oleh efek samping yang sinergis pada penggunaan kombinasi obat antidiabetes konvensional + fitofarmaka “X”.

Pembahasan

Kejadian efek samping obat biasa terjadi, akan tetapi sering tidak diketahui atau dipahami oleh pasien. Efek samping obat hampir setiap hari terjadi di lembaga layanan



Gambar 2. Gejala ADR *post treatment* pada kelompok antidiabetes konvensional dan kelompok antidiabetes konvensional dan fitofarmaka “X”

kesehatan dan dapat berdampak buruk pada kualitas hidup pasien sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas [(Stephanie N. Scharz, 2015)]. Faktor-faktor yang meningkatkan kemungkinan kejadian ADR meliputi: usia yang ekstrem, jenis kelamin, *multiple drugs*, keadaan penyakit, sejarah ADR atau alergi, genetik, dosis yang luas, dan beberapa faktor lainnya[(Alomar, 2014)]. Obat antidiabetes sendiri merupakan obat yang digunakan untuk memperbaiki kontrol glukosa darah pada pasien diabetes mellitus.

Berdasarkan hasil pengamatan *pre-study* menunjukkan adanya gejala hipoglikemik (pusing, gemeteran), mual, diare yang dialami oleh kedua kelompok.. Sedangkan

pada *post-study* menunjukkan adanya gejala hipoglikemik (gemetar) pada kelompok terapi konvensional dan pada kelompok terapi kombinasi konvensional + inlacin DLBS₃₂₃₃ menunjukkan adanya kejadian diare dan *abdominal discomfort*.

Pada dasarnya obat antidiabetes konvensional/ obat hipoglikemik memiliki peran penting dalam normalisasi atau memperbaiki kontrol kadar glukosa[(Prospective & Study, 1998a, 1998b)]. Kegagalan untuk menjaga kadar glikemik dalam keadaan normal disebabkan oleh faktor biologi dan faktor psikososial meliputi *overmedication*, dan atau ketidaksesuaian memilih makanan, minuman dan dalam kasus tertentu

berolahraga [(Perlmutter, Flanagan, Shah, & Singh, 2008)]. Hipoglikemik iatrogenic terjadi saat tubuh normal gagal mempertahankan kadar glukosa darah akibat penggunaan insulin atau *insulin secretagogues* (seperti sulfonilurea dan metaglinides) sebagai monoterapi atau terapi kombinasi [(Vue & Setter, 2011)].

Faktor resiko konvensional hipoglikemik *iatrogenic* didasarkan pada kelebihan insulin absolut atau relatif yang disuntikkan atau dikeluarkan, adalah salah satu faktor penentu. Kelebihan insulin absolut dan relatif ketika 1.) dosis insulin berlebih, tidak tepat waktu, atau jenis yang salah, 2.) penurunan kadar glukosa eksogen menurun seperti terlambat makan atau puasa, 3.) produksi glucagon menurun 4.) pemanfaatan glukosa meningkat seperti olahraga, 5.) sensitivitas terhadap insulin meningkat, 6.) pembuangan insulin meningkat pada gagal ginjal[(Cryer P.E., 2013)]. Dimana kadar insulin yang tinggi menahan respon glukagon dan merubah respon katekolamin. Jadi hipoglikemik memicu peningkatan saraf simpatik, adrenomedulla (simpatoadrenal) dan parasimpatis yang keluar dari sistem saraf pusat [(Cryer, Davis, & Harry Shamoan, 2003)]. Gejala neurogenik dianggap

diaktifkan melalui aktivasi simpatoadrenal yang diaktivasi oleh norepinefrin pada neuron postganglionik adrenergik simpatik, medullae adrenal atau keduanya, asetilkolin dilepaskan oleh neuron postganglionik simpatik dan epinefrin dari medulla adrenal. Gejala neurogenik seperti gemetar, jantung berdebar dan gelisah merupakan adrenergik (dimediasi oleh katekolamin), dimana keringat dingin, mudah lapar merupakan kolinergik[(Cryer et al., 2003)].

Berdasarkan hasil wawancara dengan pasien kejadian mual yang terjadi akibat penggunaan obat metformin. Salah satu mekanisme intoleransi GI dari golongan biguanid yaitu metformin yang memiliki struktur mirip 5-hidroksitryptamine (5-HT₃) agonis reseptor selektif dan diangkut oleh *Serotonin Reuptake Transporter (SERT)* mempengaruhi perubahan transport serotonin dan meningkatkan paparan asam empedu dalam usus besar dan perubahan mikrobiom usus sehingga menimbulkan mual, muntah dan diare [(Fatima, Sadeeqa, & Nazir, 2018; McCreight, Bailey, & Pearson, 2016)].

Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fitofarmaka “X” merupakan ekstrak dari *Lagerstroemin*

speciosa dan *Cinnamomum burmanii*. Fraksi Bioaktif Fitofarmaka “X” telah distandarisasi kandungan *lagerstroemin*, ellagitanin [(Tjokroprawiro & Murtiwi, 2014)]. Berdasarkan penelitian Bandar, menunjukkan bahwa kandungan kimia *Cinnamomum Burmanii* ialah cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde, dan coumarin [(Al-Dhubiab, 2012)].

Kejadian dugaan efek samping yang dialami oleh pasien setelah menggunakan fitofarmaka “X” berupa *abdominal discomfort* dan diare. Menurut penelitian Ulbricht et al, menunjukkan bahwa *cinnamomum* memberikan efek samping berupa gangguan GI berupa *abdominal discomfort* dan *nausea* [(Ulbricht et al., 2011)]. Mekanisme persepsi nyeri dan ketidaknyamanan saluran pencernaan sangat kompleks. Peregangan, peradangan, iskemia, pH, produk bakteri, mediator imun, neurotransmitter yang berkaitan dengan nyeri visceral [(Pusceddu & Gareau, 2018)]. Cinnamaldehyde (CAL) dimobilisasi oleh Ca^{2+} melepaskan serotonin (5-HT) dari Enterochromaffin Cells (EC). Serotonin (5-HT) mengaktivasi vagal ekstrinsik dan jaringan *spinal afferent* yang menghasilkan penundaan pengosongan lambung, sekresi pancreas,

kekenyangan, *abdominal discomfort* atau *pain*, serta mual dan muntah [(Hoi et al., 2019; Mae & Hoffman, 2013)].

Aktivitas biologi ellagitanin merupakan implikasi dari ikatan ellagitanin dengan protein, senyawa dengan berat molekul tinggi, senyawa sederhana, dan ion logam membentuk kompleks senyawa yang dapat menyebabkan perubahan fisiologis dalam sel dan jaringan makhluk hidup [(Okuda, Yoshida, & Hatano, 1992)]. Ellagitanin merupakan *hidrosable tannin* yang apabila diberikan secara oral akan berpengaruh pada respon imun pada tingkat saluran cerna serta mengekspresikan efek modulasi pada komposisi mikrobiota usus sehingga menyebabkan diare [(Kiss AK1, 2018; Ulbricht et al., 2011)].

KESIMPULAN

Efek samping obat terkadang tidak dikenali dan dipahami oleh pasien pada umumnya. Adapun efek samping obat yang muncul meliputi *abdominal discomfort*, mual, dan diare.. Untuk itu perlu manajemen yang baik dalam mengelola terapi obat antidiabetes konvensional maupun kombinasi dengan fitofarmaka “X” dengan mengenali gejala yang dialami di luar keluhan penyakit pasien. Berdasarkan

mekanisme terjadinya efek samping obat maka dapat disarankan pasien untuk minum prebiotik dan probiotik [(Ford et al., 2014)].

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami kepada PT. DLBS Dexa Medica yang telah memberikan pendanaan untuk dilakukannya pemantauan efektivitas dan keamanan penggunaan obat herbal sebagai terapi kombinasi pengobatan konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

- Bina D, Komunitas F, Klinik DAN, Jenderal D, Kefarmasian B, Alat DAN, et al. 2005. Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes mellitus. 1–85 p.
- Perkeni. 2015. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Perkeni. 78 p.
- Yusuff KB, Obe O, Joseph BY. 2008. Adherence to anti-diabetic drug therapy and self management practices among type-2 diabetics in Nigeria. *Pharm World Sci* 30:876–83.
- Kemenkes RI. 2011. *Formularium Obat Herbal Asli Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 219 p.
- Permenkes RI. 2017. *Pelayanan Kesehatan Tradisional Integrasi*.
- Elements P. 1993. ASHP Statement on Pharmaceutical Care. 270–2
- Robert J. Cipolle, Strand LM, J PCM. 2004. *Pharmaceutical Care Practice The Clinician’s Guide*. 1–624 p.
- Perkeni. 2011. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2011*. 1–72 p.
- Riddle MC, Bakris G, Blonde L, Boulton AJM, D’Alessio D, De Groot M, et al. 2018-ADA-Standards-of-Medical Care in Diabetes. *J Clin Appl Res Educ*. 41(1).
- Sastroasmoro PD dr. S, Ismael P dr. S. 2014. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi 5. Jakarta: Sagung Seto 364–365 p.
- Edwards IR, Aronson JK. 2000. Adverse drug reactions Adverse drug reactions : definitions , diagnosis , and management. *Lancet*. 356:1255–9.
- FDA. 2017. The FDA’s Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective [Internet]. US Department Health and Human Services. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources/for-you/consumers/ucm143534.htm>
- Koh Y, Wei C, Chuen S. 2007. A quantitative approach of using genetic algorithm in designing a probability

- scoring system of an adverse drug reaction assessment system. 7:421–30.
- Stephanie N. Scharz RJW. . 2015. Adverse drug reactions. PSAP5–26.
- Alomar MJ.. 2015. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharm J. King Saud University 22(2):83–94.
- Prospective UK, Study D. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. 352(Ukpds 34).
- Prospective UK, Study D.1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). 352(Ukpds 33):837–53.
- Cryer P.E. 2013. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. Handb Clin Neurol. 1115–21
- Cryer PE, Davis SN, Harry Shamon. 2003. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care. 26(6):1902–12.
- Fatima M, Sadeeqa S, Nazir SUR.2018. Metformin and its gastrointestinal problems: A review. Biomed Res. 29(11):2285–9.
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. 2016. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 59(3):426–35.
- Ulbricht C, Seamon E, Windsor RC, Armbruster N, Bryan JK, Costa D, et al. . 2011. An evidence-based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) by the natural standard research collaboration. J Diet Suppl8(4):378–454.
- Kiss AK1 PJ. 2018.Ellagitannins, Gallotannins and their Metabolites-The Contribution to the Anti-Inflammatory Effect of Food Products and Medicinal Plants. pubmed.gov. p. 1.