

Izzah Ai Mukminah^{1,a}, Raden Bayu Indradi²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Padjadjaran

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas
Padjadjaran

^aCorresponding author's email : izzah17001@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia tinggi dan bahkan mengalami fluktuasi dari 422 juta jiwa menjadi 463 juta jiwa dalam 5 tahun. Pada tatalaksana penyakit DM, salah satunya ialah terapi farmakologi menggunakan Obat Antihiperqlikemik (OAH). Saat ini selain OAH, masyarakat juga menggunakan herbal untuk mengatasi DM. Senyawa aktif herbal yang telah terbukti berkontribusi dalam pengobatan beragam dan multikomponen, namun tidak semua komponen tersebut diketahui memberikan efek terapeutik pada DM. Maka, tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara obat konvensional dan herbal untuk DM.

Metode: Pencarian literatur dilakukan pada bulan Mei 2020. Situs yang digunakan adalah *Google Scholar*, *Elsevier* dan *NCBI*. Kata kunci yang digunakan untuk menemukan sumber jurnal ialah "interaksi obat DM dan herbal", "*interaction of diabetic drugs and herbs*", "herbal untuk diabetes", dan "*herbs for diabetes*". Jurnal yang digunakan sebagai sumber berjumlah 15 jurnal dengan fokus penelitian secara *in vivo* dan klinis.

Hasil dan Pembahasan: Multikomponen pada herbal tersebut jika digunakan bersamaan dengan OAH berpotensi untuk menimbulkan interaksi, beberapa studi melaporkan bahwa OAH dan herbal untuk antidiabetes memiliki interaksi sinergis atau antagonis. Berdasarkan pustaka beberapa penelitian interaksi obat dan herbal bisa terjadi, seperti *Metformin*, *Glibenklamid* dan *Pioglitazon* dengan *Aloe vera* berinteraksi sinergis.

Kesimpulan: Potensi interaksi antagonis dan sinergis muncul pada beberapa hasil penelitian interaksi herbal dengan OAH.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Obat Antihiperqlikemik, Herbal, Interaksi

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) in Indonesia is high and has even fluctuated from 422 million to 463 million in 5 years. In the management of DM, one of which is pharmacological therapy using antihyperglycemic drugs (AHD). Currently, besides AHD, people also use herbs to treat DM. While active herbal compounds that have been shown to contribute to DM treatment are diverse and multicomponent, not all of these components are known to have therapeutic effects. Thus, the aim of this literature review is to determine the interactions that might occur between conventional and herbal drugs for DM.

Method: A literature search was conducted in May 2020. The sites used were *Google Scholar*, *Elsevier* and *NCBI*. The keywords used to find the journal sources were "drug interactions with diabetes and herbs", "*interaction of diabetic drugs and herbs*", "*herbs for diabetes*", and "*herbs for diabetes*". The journals used as sources totaled 15 journals with a focus on *in vivo* and clinical research.

Results and Discussion: Multi components in these herbs, when used together with AHD, have the potential to cause interactions. Several studies reported that AHD and herbs for antidiabetic have synergistic or antagonistic interactions. Based on the literature, some

drug and herbal interactions can occur, such as Metformin, Glibenclamide and Pioglitazone with Aloe vera interact synergistically.

Conclusion: *The potential for antagonistic and synergistic interactions emerged in several studies on herbal interactions with OAH.*

Keywords: *Diabetes Mellitus, Antihyperglycemic Drugs, Herbs, Interactions*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan gejala poliuria (frekuensi kencing tinggi), polidipsia (rasa haus luar biasa), polifagia (nafsu makan meningkat), dan kehilangan berat badan secara ekstrim atau obesitas. DM dikarakterisasi oleh kadar glukosa darah tinggi atau hiperglikemia hingga keadaan progresif berupa komplikasi penyakit.^[1] DM termasuk penyakit degeneratif atau penyakit yang terjadi dikarenakan terjadi perubahan fungsi sel atau jaringan tubuh sehingga mengganggu metabolisme tubuh.^[2] DM dapat terjadi karena menurunnya produksi hormon insulin, insulin mengalami resistensi sehingga tidak berfungsi, atau keduanya terjadi bersamaan.^[3] Selain itu, DM dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang berujung terkena penyakit degeneratif tambahan. Komplikasi mikrovaskuler termasuk retinopati, neuropati, dan nefropati. Komplikasi makrovaskuler termasuk penyakit jantung koroner dan *stroke*.^[1]

Penyebab DM diantaranya adalah autoimunitas, gaya hidup, induksi obat, dan keadaan tertentu misalnya kehamilan.^[4] Klasifikasi DM secara garis besar terbagi menjadi 2 tipe yaitu DM Tipe 1 (DMT1) dan DM Tipe 2 (DMT2). DMT1 terjadi karena autoimunitas yang

menyebabkan sel β pankreas mengalami kerusakan sehingga terjadi reduksi insulin tubuh.^[1] DMT2 terjadi karena gaya hidup individu yang buruk seperti rendahnya aktivitas tubuh dan pola makan tidak sehat sehingga mengganggu sistem metabolisme tubuh yang berujung pada kerusakan sel yang menghasilkan berkurangnya sensitivitas insulin dan defisiensi insulin.^[3]

Hingga kini, jumlah penderita DM di dunia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2014, penderita DM tercatat sebanyak 422 juta jiwa dan meningkat hingga 463 juta jiwa pada tahun 2019. Hingga tahun 2045, jumlah penderita DM di dunia tersebut diprediksi akan terus meningkat hingga 700 juta jiwa.^[5] Kasus ini banyak terjadi di negara dengan penghasilan rendah ke sedang dibandingkan dengan negara dengan penghasilan tinggi.^[4] Kasus DM didominasi oleh DM tipe 2 sekitar 90% dan DM tipe 1 terjadi sekitar 5-10% kasus.^[1] Di Indonesia, DM termasuk penyebab kematian terbanyak dalam kategori penyakit tidak menular yaitu 59,9% pada tahun 2007.^[2] Selain itu, penderita DM mengalami fluktuasi sekitar 2% dari tahun 2013 sebanyak 6,9% dan pada tahun 2018 menjadi 8,5%.^[6]

Dalam menangani kasus-kasus DM, terdapat perlakuan pengobatan bagi



pasien menggunakan obat antihiperglikemik. Obat antihiperglikemik (OAH) atau antidiabetes adalah obat dengan kegunaan menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme yang berbeda-beda sesuai golongannya masing-masing.^[7] Obat antihiperglikemik berdasarkan rute administrasi obat terbagi menjadi obat antihiperglikemik oral dan parenteral. Pada Tabel 1, obat antihiperglikemik oral berdasarkan

mekanisme kerja dibagi menjadi 5 yaitu pemacu sekresi insulin, peningkatan sensitivitas terhadap insulin, penghambat absorpsi glukosa, penghambat *Dipeptyl Peptidase* (DPP-IV), dan penghambat *Sodium Glucose co-Transporter* (SGLT-2). Pada Tabel 2, obat antihiperglikemik parenteral terdapat 2 macam yaitu insulin dan agonis *Glucagon like Peptide 1* (GLP-1).^[3]

Tabel 1. Obat Antihiperglikemik Oral^[3]

Jenis Aksi	Golongan Obat	Jenis	Mekanisme	Efek Samping
Pemacu Sekresi Insulin	Sulfonilurea	Glibenklamid	Induksi sekresi insulin oleh sel β pankreas	Hipoglikemia Berat badan naik
		Glimepirid		
		Glipizid		
		Gliquidon		
		Gliklazid		
		Glinid		
		Nateglinid	Berat badan naik	
Peningkat Sensitivitas Terhadap Insulin	Biguanida	Metformin	Reduksi produksi glukosa oleh hati dan sensitivitas terhadap insulin naik	Diare Asidosis laktat
	Tiazolidindion (TZD)	Pioglitazon	Sensivitas terhadap insulin naik	Edema

Penghambat Absorpsi Glukosa	Inhibitor α -glukosidase	Akarbosa	Hambat absorpsi glukosa di pencernaan	Flatulen Feses lembek
Penghambat Dipeptidil Peptidase-IV	Inhibitor DPP-IV	Sitagliptin Linagliptin	Induksi sekresi insulin dan hambat sekresi glukagon	Mual dan muntah
Penghambat <i>Sodium Glucose Co-transporter 2</i>	Inhibitor SGLT-2	Dapagliflozin	Hambat absorpsi kembali glukosa di ginjal	Dehidrasi Infeksi saluran kencing

Tabel 2. Obat Antihiperqlikemik Parenteral^[3]

Golongan Obat	Jenis	Mekanisme	Efek Samping
Insulin	Insulin Lispro Insulin Aspart Insulin Glargine	Substitusi kerja fisiologis	Hipoglikemia
Agonis GLP-1	Liraglutide	Naik pelepasan insulin, hambat pelepasan glucagon	BB turun Nafsu makan turun

Pasien dengan dugaan diagnosis DM akan langsung diberi pengobatan dengan obat antihiperqlikemik untuk mencegah kenaikan glukosa darah dan komplikasi sesuai dengan arahan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) dengan obat antihiperqlikemik lini pertama yaitu metformin.^[3] Namun, dalam beberapa penelitian penderita yang menjalani

pengobatan ini memiliki kadar glukosa darah yang tidak terkontrol disebabkan ketidakpatuhan dalam meminum obat.^[8] Dalam penelitian lain disebutkan bahwa pengobatan antihiperqlikemik obat hanya berhasil pada 40% dari 100 orang karena ketidakpatuhan pasien dalam memodifikasi gaya hidup seperti menjaga pola makan yang sehat dan meningkatkan aktivitas gerak.^[9] Hal ini

sejalan dengan laporan WHO yang menyebutkan bahwa kepatuhan pasien dalam mengikuti terapi penyakit kronis di negara berkembang sangat rendah dibandingkan dengan negara maju yang mencapai 50% dalam hal kepatuhan pasien.^[10]

Selain masalah ketidakpatuhan dalam pengobatan OAH, penderita DM juga mungkin menggunakan herbal yang secara empiris telah digunakan sebagai obat untuk DM. Penggunaan herbal tersebut dijadikan alternatif tambahan pengobatan yang mudah dijangkau bersamaan dengan OAH. Hal ini didasarkan pada pengetahuan umum masyarakat tentang tumbuhan merupakan alternatif pengobatan yang sesuai karena diyakini tidak ada efek samping dan sudah digunakan secara turun-temurun.^[11]

Persentase penggunaan herbal sebagai pengobatan penyakit di Indonesia sejak tahun 2013 yaitu sebesar 30%, lalu berkembang hingga tahun 2018 menjadi 31,8%.^[6] Lebih dari 500 spesies tanaman yang terbukti berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah.^[12] Berdasarkan beberapa penelitian etnofarmasi lokal, banyak tumbuhan di dunia yang berpotensi memiliki aktivitas antihiperlikemik seperti di Afrika terdapat 24 spesies dan diduga dapat terus berkembang.^[13] Beberapa tumbuhan asli Indonesia yang sering digunakan sebagai antidiabetes adalah brotowali, kayu manis, pare dan salam.^[14] Tumbuhan lainnya yang

digunakan di dunia adalah lidah buaya (*Aloe vera*), bawang putih, ginseng, dan gurmara.^[5]

Tumbuhan-tumbuhan antidiabetes memiliki senyawa aktif dengan efek farmakologi yaitu karbohidrat kompleks, alkaloid, glikopeptida, terpenoid, peptida, amina, steroid, flavonoid, lipid, kumarin, ion anorganik, turunan sulfur dan senyawa utama lainnya.^[16] Dalam satu tumbuhan terdapat multikomponen dengan khasiat yang berbeda-beda, seperti lidah buaya memiliki senyawa utama Aloeresin A dengan mekanisme menghinibisi α -glukosidase^[16] dan senyawa antioksidan serta senyawa lainnya baik dengan efek yang diketahui atau belum diketahui jelas.^[17] Jika multikomponen yang dimiliki tumbuhan obat digunakan bersamaan dengan obat antihiperlikemik diduga akan terjadi interaksi obat.^[18]

Jika dua obat atau lebih digunakan bersamaan, dapat menciptakan suatu interaksi karena efek yang saling tumpang tindih dari masing-masing senyawa.^[19] Interaksi yang dihasilkan dapat berupa interaksi sinergis/aditif atau berupa interaksi antagonis yang dapat menimbulkan *adverse drug reaction*.^[15] Maka, tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara obat konvensional dan herbal untuk DM.

METODE

Pencarian literatur dilakukan pada bulan Mei 2020. Situs yang digunakan adalah



Google Scholar, Elsevier dan NCBI. Kata kunci yang digunakan untuk menemukan sumber jurnal ialah “interaksi obat DM dan herbal”, “*interaction of diabetic drugs and herbs*”, “herbal untuk diabetes”, dan “*herbs for diabetes*”.

Kriteria inklusi literatur adalah jurnal ilmiah dan ulasan artikel, tahun publikasi dari 10 tahun terakhir yakni 2010-2020. Kriteria eksklusi literatur adalah tahun publikasi di bawah tahun 2010. Literatur yang digunakan sebagai sumber berjumlah 15 publikasi jurnal dengan fokus penelitian secara *in vivo* dan klinis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi antar senyawa pada obat dengan obat, obat dengan herbal, maupun obat dengan makanan dapat terjadi secara sinergis/aditif dan antagonis. Interaksi sinergis/aditif adalah

interaksi yang menghasilkan penambahan efek, dimana pada DM interaksi ini perlu menjadi perhatian sebab dapat mengakibatkan hipoglikemia. Sedangkan interaksi antagonis adalah interaksi yang menghasilkan pengurangan efek dan bahkan efek yang merugikan.^[15] Interaksi obat terjadi pada proses farmakodinamik dan farmakokinetik.^[18] Pada farmakodinamik, interaksi terjadi pada kompetisi antar senyawa berikatan dengan reseptor target yang berujung pada efek sinergis/aditif atau antagonis. Pada farmakokinetik, interaksi terjadi pada fase absorpsi obat, metabolisme obat, ikatan protein-obat dan ekskresi metabolit lewat ginjal yang memengaruhi kadar obat plasma dan urin.^[20]

Beberapa penelitian interaksi antara obat dengan herbal untuk DM telah dirangkum dalam Tabel 3.

Tabel 3. Interaksi OAH dengan Herbal

OAH	Herbal Antidiabetes	Dosis Herbal	Interaksi Farmakokinetika	Interaksi Farmakodinamika	Sumber
Metformin	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Keterangan dosis tidak tersedia	Disolusi metformin menurun	Sinergis	[21]
	<i>Momordica charantia</i> (pare)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[22]
	<i>Cinnamomum verum</i> (kayu manis)	300-600 mg/kg/hari	Tidak tersedia	Sinergis	[23]

	<i>Trigonella foenum graecum</i> (biji klabet)	2 g/hari	Tidak tersedia	Sinergis	[24]
	<i>Allium sativum</i> (bawang putih)	500 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[25], [26]
	<i>Andrographis paniculata</i> (sambiloto)	434,6 mg/kg	Menurunkan bioavailabilitas metformin	Antagonis	[28]
	<i>Moringa oleifera</i> (daun kelor)	375-1.500 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[29]
	<i>Gymnema sylvestre</i> (Gurmara)	Keterangan dosis tidak tersedia	Capaian konsentrasi maksimal dan distribusi metformin lebih lambat	Antagonis	[30]
Glibenklamid	<i>Allium sativum</i> (bawang putih)	500 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[27]
	<i>Cinnamomum cassia</i> (kayu manis china)	60 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[31]
	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[32]
	<i>Coccinia indica</i> (anggur tropis)	200 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[33]
	<i>Andrographis paniculata</i> (sambiloto)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[34]
Pioglitazone	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[35]

Repaglinid	<i>Panax ginseng</i> (ginseng korea)	Keterangan dosis tersedia	Tidak tersedia	Antagonis	[36]
------------	--------------------------------------	---------------------------	----------------	-----------	------

Metformin-Aloe vera

Pada uji interaksi metformin dengan *Aloe vera* (sebagai salah satu bahan dari produk tonik herbal di Nigeria), dilakukan pengujian disintegrasi dan disolusi, *in vivo* dan FTIR (*Fourier-Transformed Infra Red*). Pada hasil disolusi didapatkan bahwa terjadi penurunan disolusi metformin pada metformin yang dicampur dengan *A. vera* dibandingkan metformin tunggal. Pada hasil pengamatan *in vivo* pada tikus yang diinduksi streptozotisin, terdapat penurunan persentase glukosa darah oleh metformin sebesar 100%. Persentase penurunan glukosa darah oleh kombinasi metformin dengan 15,49 g/mL *A. vera* sebesar 120%. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, interaksi yang terjadi antara metformin dan *A. vera* adalah sinergis karena kombinasi tersebut dapat meningkatkan persentase penurunan glukosa.^[21] Meskipun demikian kemungkinan terjadinya kondisi hipoglikemik tetap harus dipantau.

Metformin-Momordica charantia

Momordica charantia atau pare sejak dulu dikenal untuk mengobati DM. Senyawa untuk DM yang diketahui adalah momordikosida, charantia, momordisilin, dan sebagainya. Studi uji interaksi pada mencit yang telah diinduksi aloksan. Terdapat kelompok

dosis dengan pemberian pare-metformin yang diberi 1 kali 1 hari (MP), dan kelompok dosis pare-metformin yang diberi 2 kali 1 hari (MP 2). Namun, dosis metformin yang digunakan tidak diinformasikan pada penelitian ini. Dilaporkan bahwa terjadi penurunan glukosa darah secara signifikan pada grup MP dan MP 2. Pada grup MP 2, didapatkan mencit mati karena glukosa darah yang menurun signifikan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa konsumsi metformin-pare 1 kali 1 hari aman, sedangkan konsumsi metformin-pare 2 kali 1 hari dapat menyebabkan hipoglikemik parah. Selain itu, hasil histopatologi kedua kelompok tersebut pada lambung menunjukkan erosi pada lambung, terdapat satu hiperplasia dengan keratinisasi dan peningkatan sel parietal yang berujung peningkatan asam klorida (HCl). Maka, efek interaksi lain yang mungkin bisa terjadi dari pemakaian kombinasi metformin dan pare adalah gangguan pada lambung.^[22]

Metformin-Cinnamomum verum

Cinnamomum verum atau kayu manis dalam beberapa studi dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pada studi yang menguji interaksi dari metformin dan kayu manis pada tikus. Hewan uji diberi metformin bersamaan dengan ekstrak kayu manis dengan dosis ekstrak 300 mg/kg/hari dan 600 mg/kg/hari.



Pemberian metformin dengan dosis ekstrak 600 mg/kg menunjukkan penurunan jumlah glukosa darah yang paling besar yaitu menjadi 49,8 mg/dL dibandingkan dengan metformin-kayu manis 300 mg/kg menjadi 85,3 mg/dL. Namun, 40% hewan coba dari grup ini mati karena hipoglikemik. Penelitian ini menunjukkan interaksi sinergis antara metformin dengan ekstrak kayu manis.^[23] Penggunaan metformin dengan kayu manis secara bersamaan perlu dilakukan pemantauan untuk menghindari terjadinya hipoglikemia.

Metformin-*Trigonella foenum graecum*

Trigonella foenum graecum atau biji klabet dikenal sebagai herbal antidiabetes di Asia Selatan. Sebuah studi pada 6 pasien DM dengan OAH primer metformin yang memiliki 64 riwayat glukosa darah puasa ≥ 140 mg/dL dan gula darah tak terkontrol selama pengobatan. Pasien diberi biji klabet dosis 2 g/hari sesuai anjuran perusahaan produk kesehatan GNC (*General Nutrition Centers*) Amerika selama 3 bulan. Dilaporkan menghasilkan kenaikan kadar insulin puasa yang signifikan serta menurunkan kadar glukosa darah puasa, tetapi tidak lebih signifikan dibandingkan dengan riwayat terakhir saat penggunaan metformin tunggal. Dengan demikian, interaksi metformin-biji klabet adalah aditif atau sinergis karena masih dapat menimbulkan penurunan glukosa darah walaupun tidak lebih besar dari

metformin itu sendiri dan bisa membantu mengontrol kadar gula darah.^[24]

Metformin-*Allium sativum*

Allium sativum atau bawang putih dikenal dengan banyak khasiat, salah satunya sebagai antidiabetes. Dalam penelitian interaksi bawang putih dengan metformin 400 mg/kg, efek hipoglikemik diamati secara *in vivo* dengan menggunakan ambilan glukosa pada jaringan hemidiafragma tikus. Hasil uji menunjukkan ekstrak petroleum eter (PE) bawang putih memiliki efek hipoglikemik lebih besar daripada ekstrak metanol bawang putih dan lebih besar daripada metformin sendiri. Aktivitas antihiperqlikemik Metformin dengan ekstrak PE bawang putih lebih kecil daripada aktivitas ekstrak PE bawang putih saja. Kombinasi ekstrak methanol bawang putih-metformin menunjukkan tidak adanya efek antihiperqlikemik yang meningkat. Hal ini memperlihatkan pengaruh pelarut pada aktivitas. Jika pelarut semakin polar artinya senyawa dari bawang putih yang terikat dengan pelarut polar tersebut tidak menurunkan efek antihiperqlikemik dari metformin. Sedangkan interaksi yang terjadi antara ekstrak PE bawang putih dengan metformin adalah antagonis karena efek antihiperqlikemik berkurang.^[25] Kesimpulan tadi selaras dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa interaksi ekstrak air bawang putih dengan metformin dapat menambah aktivitas antihiperqlikemik karena ekstrak air bawang putih bersifat polar. Dengan demikian, interaksi



metformin dan bawang putih adalah sinergis dan dosis metformin bisa dikurangi untuk menghindari efek sampingnya.^[26]

Glibenklamid-*Allium sativum*

Studi interaksi dilakukan pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Glibenklamid diberi dengan ekstrak air bawang putih 500 mg/kg. Pada uji akut 1 hari dan kronik selama 28 hari dilaporkan bahwa kombinasi dosis 0,5 mg/kg glibenklamid dengan ekstrak bawang putih secara signifikan menurunkan glukosa darah daripada glibenklamid tunggal dan ekstrak bawang putih tunggal. Pada uji kronik dengan grup yang sama terjadi penurunan gula darah lebih besar dari uji akut, namun tidak terjadi kematian. Senyawa agen antidiabetes bawang putih adalah komponen sulfur (*di-2-propenyl disulfide* dan *2-propenyl propyl disulfide*) dengan mekanisme stimulasi sekresi insulin dari pelepasan gugus -SH (sulfhidril) pada molekul thiol endogen seperti sistein, glutation, dan albumin serta menghambat absorpsi glukosa. Penelitian ini memperlihatkan interaksi yang terjadi adalah sinergis dan dapat membantu dalam menurunkan dosis glibenklamid agar terhindar dari *adverse drug reactions*.^[27]

Metformin-*Andrographis paniculata*

Penelitian interaksi kombinasi metformin dengan ekstrak terpurifikasi sambiloto (*Andrographis paniculata*) dilakukan pada tikus DM resistensi insulin. Grup kombinasi metformin-sambiloto dengan sambiloto 434,6 mg/kg. Grup kombinasi tersebut menaikkan gula darah

dibandingkan dengan metformin tunggal dan ekstrak terpurifikasi sambiloto tunggal. Sambiloto dapat menurunkan bioavailabilitas metformin dengan menghambat absorpsi di saluran cerna dengan bekerja pada enzim α -glukosidase seperti halnya akarbosa menurunkan efek metformin. Hal ini menunjukkan interaksi yang terjadi adalah interaksi antagonis karena saling menurunkan efek.^[28]

Metformin-*Moringa oleifera*

Moringa oleifera atau tumbuhan kelor biasa digunakan sebagai herbal antidiabetes, di Indonesia bagian tumbuhan yang sering digunakan adalah daun. Penelitian dilakukan pada tikus yang diinduksi aloksan lalu diberi metformin 150 mg/kg dengan ekstrak daun kelor berturut-turut 375, 750 and 1500 mg/kg. Gula darah puasa dimonitor tiap minggu dan darah dikumpulkan pada hari ke 28 untuk uji profil lemak. Ketiga grup metformin-ekstrak daun kelor menunjukkan efek antihiperlipidemia dan hipolipidemia signifikan daripada grup metformin saja dan grup ekstrak daun kelor tunggal. Interaksi yang terjadi aditif dan mungkin bisa membantu dalam manajemen terapi DM yang berasosiasi dengan dislipidemia.^[29]

Metformin-*Gymnema sylvestri*

Gymnema sylvestri adalah tumbuhan Gurmara yang terkenal di India dan Sri Lanka sebagai antidiabetes. Pada sebuah penelitian mengenai interaksi metformin dengan produk teh gurmara selama 28 hari pada tikus induksi aloksan. Pada grup kontrol metformin



150 mg/kg menghasilkan glukosa darah yang normal <130 mg/dL. Kadar gula darah pada grup metformin-gurmara >130 mg/dL yaitu tidak normal. Konsentrasi dan distribusi metformin dalam plasma pada grup metformin-gurmara lambat daripada metformin tunggal, di mana kejadian ini menunjukkan lambatnya aksi menurunkan glukosa darah. Jadi, interaksi yang terjadi adalah antagonis karena menurunkan efek metformin.^[30]

Glibenklamid-*Cinnamomum cassia*

Cinnamomum cassia atau kayu manis cina adalah bumbu rempah dengan efek antidiabetes paling besar di antara rempah-rempah lainnya maupun dibandingkan kayu manis sejati (*Cinnamomum verum*). Pada uji interaksi glibenklamid 5 mg/kg dengan kayu manis china dengan dosis 60 mg/kg ini dilakukan 15 hari pada tikus diinduksi aloksan. Kadar glukosa dicek menggunakan glukometer. Pemberian kombinasi glibenklamid dengan kayu manis cina menurunkan gula darah secara signifikan daripada glibenklamid tunggal atau kayu manis cina tunggal, maka interaksi yang terjadi adalah sinergis.^[31]

Glibenklamid-*Aloe vera*

Pada pengujian aktivitas *Aloe vera* dihasilkan bahwa efek antihiperlikemik dari *Aloe vera* lebih besar daripada glibenklamid sendiri. Selain itu, pada studi *single-blinded* di Thailand dilaporkan 15 mL jus *A. vera* dengan glibenklamid secara signifikan

menurunkan kadar glukosa darah daripada glibenklamid sendiri, maka interaksi yang terjadi dapat bermanfaat atau sinergis/aditif.^[32]

Glibenklamid-*Coccinia indica*

Coccinia indica atau dikenal dengan anggur tropis sudah dipakai sebagai herbal antidiabetes pada Ayurveda. Pada penelitian interaksi anggur tropis dosis 200 mg/kg dengan glibenklamid pada tikus yang DM dilaporkan signifikan hipoglikemik dan aman digunakan karena tidak menimbulkan hipoglikemik parah dan efek toksik.^[33]

Pioglitazone-*Aloe vera*

Pada penelitian uji farmakokinetik *A. vera*, dilaporkan bahwa senyawa aktifnya menghambat kerja enzim sitokrom CYP3A4. Sedangkan diketahui bahwa Pioglitazone dimetabolisme oleh CYP3A4. Maka diprediksi terjadi interaksi aditif pada Pioglitazone yang waktu paruhnya menjadi lebih panjang sehingga terakumulasi dan berujung hipoglikemik. Namun belum ada studi lebih lanjut pada interaksi ini.^[34]

Glibenklamid-*Andrographis*

paniculata

Andrographis paniculata atau sambiloto sering digunakan sebagai antidiabetes. Diketahui bahwa sambiloto menghambat enzim CYP2C9 di mana glibenklamid akan berikatan dengan CYP2C9 untuk dimetabolisme. Diduga akan terjadi interaksi aditif karena glibenklamid tidak dimetabolisme untuk waktu yang lebih lama dan akan terus menimbulkan efek penurunan glukosa darah.^[35]



Repaglinid-*Panax ginseng*

Panax ginseng atau ginseng korea diketahui dengan komponen ginsenosida sebagai agen antidiabetes. Ginseng korea ditemukan dapat menginduksi CYP3A4 sehingga enzim lebih cepat aktif. Repaglinid di dalam tubuh akan dimetabolisme oleh CYP3A4 sehingga diduga akan terjadi interaksi obat-herbal yang antagonis. Repaglinid akan dimetabolisme lebih cepat sehingga banyak yang termetabolisme yang berujung menurunkan efek dari repaglinid.^[36]

KESIMPULAN

Interaksi farmakokinetik pada Metformin dengan *Aloe vera* adalah disolusi metformin menurun, Metformin dengan *Andrographis paniculata* adalah turunnya bioavailabilitas metformin, dan Metformin dengan *Gymnema sylvestre* adalah tercapainya konsentrasi maksimal dan distribusi metformin dalam plasma lebih lambat. Potensi interaksi farmakodinamik antagonis pada beberapa hasil penelitian muncul pada Metformin dengan *Andrographis paniculata* dan *Gymnema sylvestre*. Potensi interaksi antagonis yang secara teoritis diprediksi adalah Repaglinid dengan *Panax ginseng*. Untuk interaksi sinergis dihasilkan pada Metformin dengan *Aloe vera*, *Momordica charantia*, *Cinnamomum verum*, *Trigonella foenum graecum*, *Allium sativum*, *Moringa oleifera*, Glibenklamid dengan *Allium sativum*, *Cinnamomum cassia*, *Aloe vera*, dan *Coccinia indica*. Potensi

interaksi sinergis yang secara teoritis diprediksi antara lain adalah Glibenklamid dengan *Andrographis paniculata* dan Pioglitazone dengan *Aloe vera*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Bapak Dr. Rizky Abdulah, Apt. selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberi arahan dalam membuat ulasan artikel ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Wells BG., DiPiro JT., Schwinghammer TL. & DiPiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. New York: McGraw Hill Education; 2015.
2. Pusdatin. Info DATIN: Hari DM Sedunia 2018. *Info DATIN*. 2018:1-8.
3. Soelistijo SA., Novida H. & Rudijanto A. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DMT2 Di Indonesia. 1st ed*. Jakarta: PERKENI; 2015
4. WHO. *Classification of DM*. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. IDF. International DM Federation. [Internet]. 2019 [Accessed 22 May 2020]. Available from: <https://www.idf.org/aboutDM/what-is-DM/facts-figures.html>
6. Riskesdas. Hasil Utama RISKESDAS 2018. [Internet]. 2018 [Accessed 22 May 2020]. Available at: www.kemkes.go.id



7. Jameson JL. *Harrison's Endocrinology*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2016.
8. Putri RI. Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada Penderita DM Melitus di RSUD DR. M. Soewandhie Surabaya. *J Berk Epidemiol*. 2015;3:109–21.
9. Agarwal AA., Jadhav PR. & Deshmukh YA. Prescribing Pattern and Efficacy of Antidiabetic Drugs in Maintaining Optimal Glycemic Levels in Diabetic Patients. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5:79-83.
10. WHO. Chronic Diseases and Health Promotion. [Internet]. 2020 [Accessed 22 May 2020]. Available at: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
11. Sari R. *Diabetes Melitus*. 1st ed. Yogyakarta: Nuha Medika; 2013
12. Hamzah DF. Analisis Penggunaan Obat Herbal Pasien DMT2 di Kota Langsa. *Jurnal JUMANTIK*. 2019;4:168-177.
13. Semenya S., Potgietera M. & Erasmus L. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by Bapedi Healers to treat DM. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;14:440-445.
14. Kemenkes. *Formularium Obat Herbal*. 1st ed. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2016.
15. Gupta RC., Chang D. & Nammi S. Interactions Between Antidiabetic Drugs and Herbs. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9:1-12.
16. Chang CL., Lin Y. & Bartolome AP. Herbal Therapies For Type 2 DM. *Evid Based Complement Altern Med*. 2013;378657:1-33.
17. Melliawati R. Potensi Tanaman Lidah Buaya dan Keunikan Kapang Endofit. *BioTrends*. 2018;9:1-6.
18. Archana MP. & Gurupadayya BM. Potential Herb Drug Interactions in Antidiabetic Drugs and Herbal Drugs. *International Journal of Phytopharmacy*. 2018;8:65-72.
19. Corrie, K. & Hardman JG. Mechanisms of Drug Interaction: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2017;18: 331-334.
20. BPOM. Pusat Informasi Obat Nasional [Internet]. 2015 [Accessed 22 Mei 2020]. Available at: <http://pionas.pom.go.id/ioni/lampiran-1-interaksi-obat-0>
21. Arhewoh MI., Eraga SO., Irabor J. & Iwuagwu MA. A Study On The Interaction Between Metformin and Constituents of A Commercial Herbal Product. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16:1703-1709.
22. Pramesthi ADEE., Ardana M. & Indriyanti N. Drug-Herb Interaction Between Metformin and Momordica charantia in Diabetic Mice. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 2019;3:81-87.
23. Ashoor LA. & Qusti SY. Potential Interactions Between Cinnamon and

- Metformin Treatment in Diabetic Rats. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*. 2010;7:607-616.
24. Najdi RA., Hagraas MM., Kamel FO. & Magadmi RM. A Randomized COntrolled Clinical Trial Evaluating The Effect of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) Versus Glibenclamide in Patients With DM. *African Health Sciences*. 2019;19:1594-1601.
 25. Eltayeb IM. & Yacouba AD.. Anti-hyperglycemic Effect of The Extracts of Allium sativum bulbs Growing in Sudan: With and Without Metformin Drug in DM Treatment. *International Journal of Medical and Health Sciences*. 2018;12:1-10.
 26. Poonam T., Gupta PP. & Lal VK. Effect of Co-administration of Allium sativum Extract and Metformin on Blood Glucose of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. 2013;2:81-84.
 27. Poonam T., Gupta PP. & Lal VK. Influence of Allium sativum extract on The Hypoglycemic Activity of Glibenclamide: And Approach to Possible Herb-Drug Interaction. *Drug Metab Drug Interact*. 2013;28:225-230.
 28. Syamsul ES., Nugroho AE. & Pramono S. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto dan Metformin Pada Tikus DM Tipe 2 Resisten Insulin. *Majalah Obat Tradisional*. 2011;16:124-132.
 29. Idakwoji PA., Salawu OA. & Maiha BB. Co-administration of Ethanolic Leaf Extract of Moringa oleifera and Metformin Improves Glucose, Lipid and Protein Profiles in Diabetic Wistar Rats. *Biokemistri*. 2015;27:123-138.
 30. Raja P., Thejaswini JC. & Gurupadayya BM. Evaluation of Influence of Gymnema Tea on Antidiabetic Activity of Metformin in Diabetic Rats. *Indo America Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;3:1262-1268.
 31. Kamble S. & Rambhimaiah S. Antidiabetic Activity of Aqueous Extract of Cinnamomum cassia in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2013;6:83-88.
 32. Rai A., Eapen C. & Prasanth VG. Interaction of Herbs and Glibenclamide: A Review. *International Scholarly Research Network*. 2012;659478:1-5.
 33. Eliza J. & Usha PTA. Interaction of Coccinia indica With Glibenclamide in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Indian Journal of Veterinary Research*. 2011;20:1-7.
 34. Djuv A. & Nilsen OG. Aloe vera Juice: IC50 and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytotherapy Research*. 2012;2:445-451.
 35. May M. & Schindler C. Clinically and Pharmacologically Relevant Interaction of Antidiabetic Drugs. *Therapeutic Advances in*

Endocrinology and Metabolism.
2016;7:69-83.

36. Rehman SU., Choi MS., Choe K. & Yoo HH. Interactions Between Herbs and Antidiabetic: An Overview of The

Mechanisms, Evidence, Importance, and Management. *Archives of Pharmacal Research*. 2015;3:1281-1298.

