

***Review* : Interaksi Farmakodinamik dan Farmakokinetik Metformin dengan  
Obat Tradisional**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Tugas Akhir**

**Ating Cich  
11171085**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

***Review : Interaksi Farmakodinamik dan Farmakokinetik Metformin dengan  
Obat Tradisional***

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Tugas Akhir**

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Ating Cich  
11171085**

Bandung, Juli 2021

Pembimbing Utama,  
Menyetujui,



(Apt. Widhya Aligita, M.Si)  
NIDN 0401018603

Pembimbing Serta,



(Apt. Elis Susilawati, M.Si)  
NIDN 0414107903

## ABSTRAK

### **Review : Interaksi Farmakodinamik dan Farmakokinetik Metformin dengan Obat Tradisional**

Oleh :

**Ating Cich**

**11171085**

**Latar belakang:** Gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia disebut diabetes melitus. Metformin merupakan lini pertama pengobatan DM tipe 2. Penggunaan obat sintetis dengan tradisional dilaporkan menjadi lebih unggul dan populer daripada pengobatan monoterapi saja. Penggunaan obat sintetis seperti metformin dengan tradisional dapat memicu interaksi obat yang bisa memberikan efek merugikan ataupun menguntungkan. **Tujuan:** Review ini ditujukan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara antidiabetes metformin dengan obat tradisional. **Metode:** Penelusuran pustaka melalui database *sciencedirect, researchgate, springer, herbmed pharmacology, pharmaceutic mdpi dan pubmed*, dengan penggunaan kata kunci seperti metformin, *herb-drug, interaction, pharmacology, pharmacokinetic, pharmacodynamic dan combination*. **Hasil:** Metformin dengan obat tradisional seperti ginseng Korea (*Panax ginseng*), murbei (*Morus alba*) kamperfuli (*Lonicera japonica*), pare (*Momordica charantia*), amis-amisan (*Houttuynia cordata*), kelapa (*Cocos nucifera*), pisang (*Musa sapientum*), kopiah Cina (*Scutellaria baicalensis*) menunjukkan interaksi farmakodinamik yang aditif maupun sinergis dalam penurunan kadar glukosa darah. Sedangkan interaksi farmakokinetik berupa peningkatan penyerapan metformin dalam plasma yang diduga dimediasi oleh penghambatan MATE1 dan peningkatan oct1, serta penghambatan hoct2 yang menyebabkan penurunan penyerapan metformin di ginjal. **Kesimpulan:** Konsumsi metformin dengan obat tradisional menunjukkan adanya potensi interaksi obat baik secara farmakokinetik ataupun farmakodinamik.

**Kata kunci :** *pharmacodynamic, pharmacokinetic, herb-drug, metformin*

## ABSTRACT

### **Review : Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug Interaction of Metformin with Herb**

**By :**

**Ating Cich**

**11171085**

**Background:** Metabolic disorders characterized by hyperglycemia are diabetes mellitus. Metformin is the first line therapy for type 2 diabetes. The use of synthetic drugs with herbs was reported to be superior and popular compared to monotherapy. Drug-herbal interactions can have both beneficial and detrimental effects. **Objective:** This review was intended to determine the interactions that occur between the anti-diabetic drug metformin and herbs. **Method:** Literature search through sciencedirect, researchgate, springer, herbmed pharmacology, pharmaceutic mdpi and pubmed databases with the use of key words such as metformin, herb-drug, interaction, pharmacology, pharmacokinetic, pharmacodynamic dan combination. **Results:** Metformin with herbs such as Korean ginseng (*Panax ginseng*), mulberry (*Morus alba*), kamperfuli (*Lonicera japonica*), pare (*Momordica charantia*) amis-amisan (*Houttuynia cordata*), banana (*Musa sapientum*), coconut (*Cocos nucifera*), kopiah China (*Scutellaria baicalensis*) showed pharmacodynamic interactions a direct effect, both additive and synergistic, in reducing blood glucose levels. The pharmacokinetic interactions showed in the form of increased plasma metformin uptake which was thought to be mediated by MATE1 inhibition and increased oct1, as well as hoct2 inhibition which causes decreased metformin uptake in the kidneys. **Conclusion:** Consumption of metformin with herbs shows the potential for drug interactions both pharmacokinetic and pharmacodynamic.

**Keywords:** pharmacodynamic, pharmacokinetic, herb-drug, metformin

## KATA PENGANTAR

Bismilahirrahmanirahim.,

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah swt, selawat serta salam semoga tetap terlimpah curahkan kepada Nabi besar kita Muhamad Saw. Atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “*Review: Interaksi Farmakodinamik dan Farmakokinetik Metformin dengan Obat Tradisional*”. Adapun tujuan penulisan tugas akhir ini yaitu untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

Tanpa dukungan moral maupun material dari semua pihak, kini penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini tepat pada waktunya. Oleh karena itu penulis mengucapkan banyak terimakasih :

1. Kepada kedua orang tua dan kakak kandung saya yaitu yang tercinta Ibu Rainah, Ayahanda Dede Wahyu serta saudara saya Cecep Odin yang telah memberikan banyak cinta, harapan, dukungan moral dan material sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
2. Kepada kedua pembimbing yang sangat saya hormati dan sayangi yaitu Apt. Widhya Aligita, M.Si selaku pembimbing 1 dan Apt. Elis Susilawati, M.Si sebagai pembimbing 2 yang telah memberikan arahan, bimbingan, dukungan, nasehat serta tidak pernah lelah untuk mengingatkan supaya tetap konsisten menyelesaikan tugas akhir.
3. Kepada semua kerabat dan sahabat juga keluarga besar saya di SMP BINA HARAPAN JATIGEDE yang telah memberikan saya motivasi, hiburan, kemudahan, kesempatan, pengalaman, dan tempat belajar agar saya tetap dapat menyelesaikan tugas akhir bahkan kegiatan perkuliahan sehari-hari.

Penulis mengucapkan permohonan maaf jika ada salah-salah kata ataupun perbuatan dalam pengerjaan dan penulisan tugas akhir ini. Semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat dan menjadi sumber inspirasi untuk setiap pembacanya dan saya selaku penulis.

Bandung, Juni 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| Lembar Pengesahan .....                      | i    |
| Abstrak .....                                | ii   |
| Abstract .....                               | iii  |
| Kata Pengantar .....                         | iv   |
| Daftar Isi .....                             | v    |
| Daftar Tabel .....                           | vii  |
| Daftar Gambar .....                          | viii |
| Daftar Lampiran .....                        | ix   |
| Daftar Singkatan .....                       | x    |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>                     |      |
| I. 1 Latar Belakang Masalah .....            | 1    |
| I. 2 Rumusan Masalah .....                   | 2    |
| I. 3 Tujuan dan Manfaat Review Artikel ..... | 2    |
| I.3.1 Tujuan Review Artikel .....            | 2    |
| I.3.2 Manfaat Review Artikel .....           | 2    |
| I.4 Hipotesis .....                          | 3    |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>               |      |
| II.1 Diabetes Melitus .....                  | 4    |
| II.1.1 Pengertian .....                      | 4    |
| II.1.2 Etiologi .....                        | 4    |
| II.1.3 Klasifikasi .....                     | 4    |
| II.1.4 Patofisiologi .....                   | 4    |
| II.1.5 Terapi Farmakologi .....              | 6    |
| II.2 Tanaman Herbal .....                    | 10   |
| II.2.1 Ginseng Asia .....                    | 10   |
| II.2.2 Japanese Honeysuckle .....            | 11   |
| II.2.3 Pare .....                            | 13   |
| II.2.4 Murbei .....                          | 14   |
| II.2.5 Amis-Amisan .....                     | 16   |
| II.2.6 Pisang .....                          | 17   |
| II.2.7 Kopiah Cina .....                     | 18   |
| II.2.8 Kelapa .....                          | 19   |
| II.3 Interaksi Obat-Herbal .....             | 20   |
| II.3.1 Interaksi Farmakokinetik .....        | 20   |
| II.3.2 Interaksi Farmakodinamik .....        | 21   |
| II.4 Pengertian Lainnya .....                | 21   |
| II.4.1 Herbal .....                          | 21   |
| II.4.2 Interaksi Aditif .....                | 21   |
| II.4.3 Interaksi Antagonis .....             | 21   |
| <b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>         |      |
| III.1 Waktu Review Artikel .....             | 22   |

|   |    |
|---|----|
| III.2 Subyek Review Artikel .....                         | 22 |
| III.3 Metode Pengumpulan Data .....                       | 22 |
| III.1 Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review ..... | 22 |
| III.2 Kriteria Literatur Review .....                     | 22 |
| III. 3 Tahapan Penelitian .....                           | 23 |
| III. 4 Bahan .....  | 24 |
| III. 5 Analisis Data .....                                | 24 |
| BAB IV PROSEDUR PENELITIAN .....                          | 25 |
| BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN      |    |
| V.1 Hasil Kajian Literatur Review .....                   | 26 |
| V.2 Pembahasan .....                                      | 36 |
| BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN                                |    |
| VI.1 Simpulan .....                                       | 43 |
| VI.2 Saran.....   | 43 |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                      | 44 |
| LAMPIRAN .....  | 51 |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel III.1 Temuan Sementara Pemilihan Literatur .....     | 23 |
| Tabel V.1. Hasil ringkasan literatur jurnal .....          | 26 |
| Tabel V.2. Interaksi Farmakodinamik Metformin-Herbal ..... | 35 |
| Tabel V.3. Interaksi Farmakokinetik Metformin-Herbal ..... | 35 |



## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| Gambar 2.1 Patofisiologi DM Tipe 2 .....    | 5  |
| Gambar 2.2 Akar Ginseng Asia .....          | 10 |
| Gambar 2.3 Bunga Japanese Honeysuckle ..... | 11 |
| Gambar 2.4 Pare .....                       | 13 |
| Gambar 2.5 Daun Murbei .....                | 14 |
| Gambar 2.6 Amis-amisan .....                | 16 |
| Gambar 2.7 Musa Sapientum .....             | 17 |
| Gambar 2.8 Kopiah Cina .....                | 18 |
| Gambar 2.9 Kelapa .....                     | 19 |
| Gambar 3.1 Tahapan Penelitian .....         | 23 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. Submit pertama ke JIF UII .....                               | 51 |
| Lampiran 2. Submit ulang ke JIF UII (Bukti LoS) .....                     | 51 |
| Lampiran 3. Status jurnal terakhir .....                                  | 52 |
| Lampiran 4. Surat pernyataan bebas plagiasi .....                         | 53 |
| Lampiran 5. Surat persetujuan untuk dipublikasikan di media online .....  | 54 |
| Lampiran 6. Hasil pengecekan plagiarisme oleh LPPM .....                  | 55 |
| Lampiran 7. Bukti perizinan tanda tangan virtual dosen pembimbing 1 ..... | 56 |
| Lampiran 8. Bukti perizinan tanda tangan virtual dosen pembimbing 2 ..... | 56 |

## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

| SINGKATAN | MAKNA  |
|-----------|--|
| RGE       | Red ginseng ekstrak                          |
| FLJ       | Flos <i>Lonicera japonica</i>                |
| MLE       | <i>Morus alba</i> ekstrak                    |
| AMPK      | Adenosin Monofosfat Kinase                   |
| HCT       | <i>Houttuynia cordata</i>                    |
| OETF      | Otsuka Long Evans Tokushima Fatty            |
| OCT       | <i>Organic Cation Transporter</i>            |
| MATE      | <i>Multi-antimicrobial extrusion protein</i> |

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia) yang dapat mengakibatkan mikro vaskuler jangka panjang, makrovaskular, dan komplikasi neuropati (Chisholm-Burns *et al.*, 2016; DiPiro *et al.*, 2020). Sering buang air kecil, penurunan berat badan, rasa ingin makan terus menerus, dan peningkatan rasa haus merupakan gejala umum diabetes melitus (Ayubi Rad *et al.*, 2020).

Kematian akibat diabetes secara global meningkat 70% antara tahun 2000 dan 2019, dengan peningkatan 80% kematian pada pria (WHO, 2020). Berdasarkan estimasi dari 10 negara teratas dengan penderita diabetes pada orang dewasa (20-79 tahun), Indonesia berturut-turut berada di urutan ke tujuh pada tahun 2019 (10,7 juta) dan 2030 (13,7 juta) serta berada di urutan ke delapan pada tahun 2045 (16,6 juta (IDF, 2019). Sedangkan menurut WHO pada tahun 2030 diperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia akan mencapai 21,3 juta (Kemenkes, 2019). Prevalensi DM pada tahun 2018 berdasarkan wilayah domisili lebih banyak berada di daerah perkotaan (1,9%) dibandingkan dengan di pedesaan (1,0%). Adapun prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter usia  $\geq 15$  tahun data terendah terdapat di Provinsi NTT, yaitu sebesar 0,9%, sedangkan yang tertinggi di Provinsi DKI Jakarta sebesar 3,4% (Risksdas 2018).

Diabetes tipe 2 menyumbang sekitar 90% dari semua kejadian DM yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah, serta defisiensi dan resistensi insulin (Nam *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2019). Saat ini pengobatan diabetes menggunakan insulin dan obat hipoglikemik oral, tetapi tidak ada satupun yang tanpa efek samping (Kaur *et al.*, 2020). Metformin merupakan obat lini pertama obat yang disukai untuk terapi pengobatan diabetes tipe 2 (Taheri *et al.*, 2018). Metformin bekerja dengan cara menurunkan konsentrasi glukosa darah tanpa meningkatkan sekresi insulin (Nam *et al.*, 2018). Efek samping utamanya adalah dapat menyebabkan dispepsia, diare, dan asidosis laktat (Perkeni, 2019). Metformin dapat digunakan secara monoterapi maupun dikombinasikan dengan obat antidiabetik lainnya.

Kini telah terjadi pergeseran pola pengobatan diabetes dari monoterapi menjadi kombinasi karena etiologi nya yang rumit, dan sejumlah penelitian menunjukkan bahwa

kombinasi obat sintetik dengan obat herbal lebih unggul daripada pendekatan dengan monoterapi saja (Kaur *et al.*, 2020). Tanaman herbal yang ditanam secara lokal telah banyak digunakan diseluruh dunia untuk mengobati penyakit, beberapa diantaranya telah menunjukkan efek anti-diabetes yang signifikan di banyak negara (Zekry *et al.*, 2020). Sekitar 400 tanaman telah dinilai memiliki efek antidiabetes (Kaur *et al.*, 2020). Penggunaan obat yang yang diberikan bersama obat-obat lain, herbal, alkohol ataupun asap tembakau dapat memberikan suatu efek atau disebut interaksi obat (Mohamed *et al.*, 2018). Interaksi ini dapat memberikan efek merugikan tetapi juga dapat menguntungkan. *Review* ini ditujukan untuk menyajikan potensi interaksi farmakologi dari obat metformin dengan tradisional .

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah *review* artikel ini adalah sebagai berikut :

1. Adakah potensi interaksi yang terjadi antara obat metformin dengan tradisional berdasarkan penelusuran pustaka ?
2. Bagaimana interaksi farmakokinetik & farmakodinamik obat metformin dengan tradisional berdasarkan penelusuran pustaka ?

## **1.3. Tujuan dan Manfaat *Review* Artikel**

### **1.3.1 Tujuan *Review* Artikel**

Tujuan dari *review* artikel ini sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui potensi interaksi yang terjadi antara obat metformin dengan tradisional berdasarkan penelusuran pustaka.
2. Untuk mengetahui interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik obat metformin dengan tradisional berdasarkan penelusuran pustaka.

### **1.3.2 Manfaat *Review* Artikel**

Manfaat dari pembuatan *review* artikel ini adalah sebagai berikut :

1. Interaksi obat yang menguntungkan dapat dimanfaatkan dalam pengobatan.
2. Interaksi obat merugikan dapat digunakan sebagai dasar teori untuk lebih berhati-hati dalam penggunaan obat secara bersamaan.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis *review* artikel ini bahwa antara obat diabetes golongan biguanid yaitu metformin dan obat tradisional dengan efek antidiabetes memiliki potensi terjadinya interaksi obat baik secara farmakokinetik maupun farmakodinamik.

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **II.1 Diabetes Melitus**

#### **II.1.1 Pengertian**

Diabetes Melitus adalah merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang dapat mengakibatkan komplikasi mikrovaskuler jangka panjang, neurofati, makrovaskular dan merusakkan syaraf (DiPiro *et al.*, 2020; Chisholm-Burns *et al.*, 2016). Diabetes melitus (DM) ditandai dengan terjadinya hiperglikemia yang terjadi karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin, atau keduanya yang masuk kedalam kelompok penyakit metabolik (Perkeni, 2019).

#### **II.1.2 Etiologi**

Gangguan sekresi insulin, glukagon, dan hormon lain dapat menyebabkan diabetes melitus. Diabetes Melitus sering disertai dengan resistensi insulin terutama untuk penderita DM tipe 2 (DiPiro *et al.*, 2020). DM ditandai dengan kurangnya insulin, resistensi insulin serta gangguan hormon lainnya yang menyebabkan ketidakmampuan menggunakan glukosa untuk menghasilkan energi. Faktor gaya hidup, etnis, dan usia dapat menyebabkan peningkatan prevalensi DM (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

#### **II.1.3 Klasifikasi**

Berikut klasifikasi diabetes secara umum : (ADA, 2020)

1. Diabetes tipe 1 (akibat kerusakan sel beta, biasanya terjadi defisiensi insulin)
2. Diabetes tipe 2 (Terjadinya penurunan kerja insulin, resistensi terhadap insulin atau berkurangnya respon sel dan jaringan tubuh terhadap insulin.
3. Diabetes mellitus gestasional (diabetes didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan)
4. Jenis diabetes tipe lain, misalnya disebabkan karena penyakit pankreas eksokrin serta penggunaan obat lain.

#### **II.1.4 Patofisiologi**

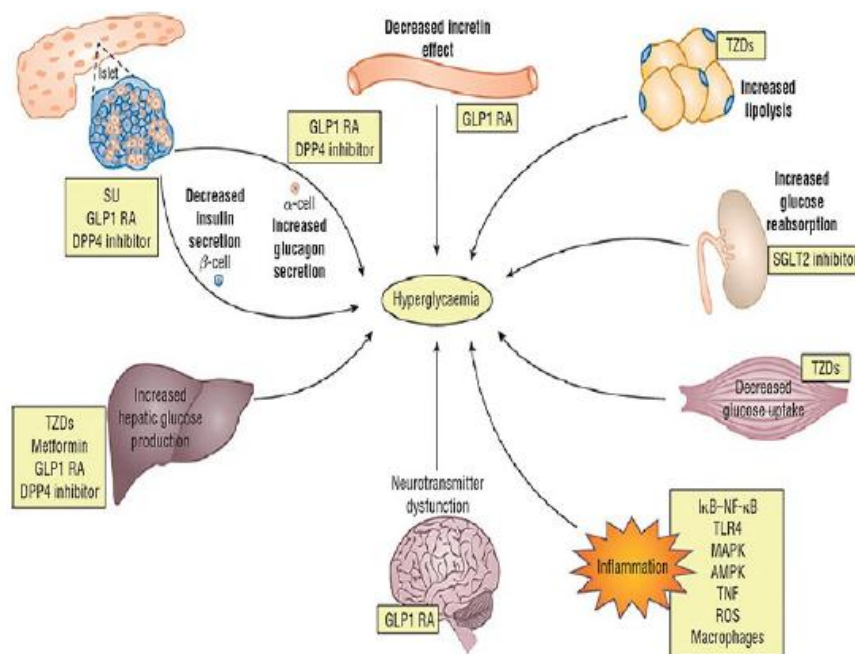
##### **II.1.4.1 Diabetes Melitus Tipe 1**

Diabetes Tipe 1 merupakan hasil dari kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas. Faktor genetik dari DM tipe 1 sangat rentan dan kini diketahui sebagai penanda untuk autoimunitas dan

perkembangan DM tipe 1. Diabetes tipe 1 paling sering berkembang di masa kanak-kanak atau masa muda, namun hal itu dapat terjadi pada semua usia (DiPiro *et al.*, 2020).

### II.1.4.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Ratusan mutasi gen telah dikaitkan dengan perkembangan DM tipe 2. Sebagian besar dari mutasi genetik yang terkait dengan DM tipe 2 tampaknya mempengaruhi perkembangan dan fungsi sel- $\beta$ , sensitivitas sel terhadap aksi insulin, atau perkembangan obesitas. Namun, tidak satu pun dari mutasi gen tunggal ini yang menunjukkan hubungan yang kuat dengan DM tipe 2. Jadi, kemungkinan DM tipe 2 poligenetik, dengan lebih dari satu cacat genetik yang berkontribusi pada patogenesisnya dan kombinasi beragam gangguan berkontribusi pada perkembangannya di populasi yang berbeda (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Patofisiologi DM Tipe 2

Kebanyakan pasien DM tipe 2 memiliki beberapa kelainan yang berdampak pada regulasi glukosa plasma seperti gangguan sekresi insulin, resistensi insulin yang melibatkan otot, hati, serta adiposit, sekresi glukagon berlebih, dan peningkatan produksi glukosa hati (DiPiro *et al.*, 2020).



## **II.1.5 Terapi Farmakologi**

### **II.1.5.1 Insulin**

Insulin manusia diproduksi dengan teknologi DNA rekombinan bakteri . Terapi insulin bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa basal dan postprandial (setelah makan) serta meminimalkan risiko hipoglikemia. Berikut bentuk sediaannya yaitu insulin kerja cepat, kerja pendek, kerja menengah, kerja panjang dan sistem penghantaran insulin (Katzung,2015).

Berikut ini merupakan organ target untuk kerja insulin meliputi: (Katzung, 2015)

#### **a. Hati**

Insulin meningkatkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen di hati, yang melibatkan penyisipan tambahan GLUT2 pengangkut glukosa dalam membran plasma sel; peningkatan sintesis dari enzim piruvat kinase, fosfofruktokinase, dan glukokinase.

#### **b. Otot rangka**

Insulin menstimulasi sintesis glikogen dan sintesis protein. Transportasi glukosa ke dalam sel otot difasilitasi dengan memasukkan transporter GLUT4 ke dalam membran plasma sel.

#### **c. Jaringan adiposa**

Insulin memfasilitasi penyimpanan trigliserida dengan mengaktifkan lipoprotein plasma lipase, meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel melalui transporter GLUT4, dan mengurangi lipolisis intraseluler.

### **II.1.5.2 Obat Antidiabetes Non insulin**

Beberapa kategori agen penurun glukosa yang tersedia untuk pasien dengan diabetes tipe 2 diantaranya : (Katzung, 2018)

#### **Obat yang merangsang sekresi insulin dan mengikat reseptor sulfonilurea :**

##### **a. Sulfonilurea**

Mekanisme aksi yaitu dengan meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas. Mereka terikat pada reseptor sulfonilurea yang berhubungan dengan sel beta sehingga menghambat keluarnya ion kalium dari saluran dan mengakibatkan depolarisasi yang akan membuka saluran kalsium dan menyebabkan kalsium masuk dan terjadi pelepasan insulin yang telah dibentuk sebelumnya. Sulfonilurea generasi pertama yaitu tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, dan acetohexamide. Sedangkan yang

termasuk generasi kedua sulfonilurea yaitu glyburide, glipizide, gliclazide, dan glimepiride.

#### **b. Analog Meglitinid**

Repaglinide merupakan anggota pertama dari kelompok meglitinid perangsang insulin yang bekerja dengan memodulasi pelepasan insulin dari sel beta dengan mengatur pengeluaran kalium melalui saluran kalium. Repaglinide memiliki onset aksi yang cepat, oleh karena itu obat ini diindikasikan untuk digunakan dalam mengontrol postprandial dan disetujui sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan biguanid. Sedangkan mitiglinide merupakan benzyl succinic turunan asam yang mengikat reseptor sulfonilurea dan memiliki efek klinis yang mirip dengan repaglinide dalam efek klinisnya.

#### **c. D-Phenylalanine Derivative**

Nateglinide merupakan turunan d-fenilalanin, merangsang dan memicu pelepasan sementara insulin dari sel beta melalui penutupan saluran K<sup>+</sup> yang sensitif terhadap ATP. Nateglinide berkhasiat bila diberikan sendiri ataupun dikombinasi dengan agen oral *non-secretagogue* (seperti metformin). Efek samping utamanya adalah hipoglikemik, dan dapat digunakan pada pasien orang tua dan gangguan ginjal.

### **Obat yang menurunkan kadar glukosa di hati, otot, dan jaringan adiposa :**

#### **a. Biguanid**

Mekanisme kerja dari efek utama biguanid yaitu dengan mengaktifkan enzim AMP-activated protein kinase (AMPK) dan menurunkan produksi glukosa hati (Katzung, 2018). Metformin anggota utama biguanid mengurangi kadar glukosa puasa dan postprandial. Biguanid akan menghambat glukoneogenesis hati dan ginjal, serta efek lain dengan menstimulasi pengambilan glukosa dan glikolisis di jaringan perifer, memperlambat penyerapan glukosa dari saluran gastrointestinal dan menurunkan kadar glukagon plasma. Aktivasi protein kinase yang distimulasi AMP merupakan mekanisme biguanid dalam mengurangi produksi glukosa hati. Metformin akan mengurangi produksi insulin endogen melalui peningkatan sensitivitas insulin pada pasien dengan resistensi insulin. Selain karena efek hemat insulin ini dan karena tidak meningkatkan berat badan seperti penggunaan insulin, sekretagog, atau tiazolidindion, menjadikan metformin semakin menjadi obat pilihan pertama pada pasien penderita

kelebihan berat dengan diabetes tipe 2 (Katzung, 2015). Hipoglikemia selama terapi biguanide jarang terjadi karena itu lebih tepat disebut agen "euglikemik".

Waktu paruh metformin adalah 1,5–3 jam, tidak terikat pada plasma protein, tidak dimetabolisme, dan diekskresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Karena blokade glukoneogenesis oleh metformin maka dapat mengganggu metabolisme hati asam laktat. Biguanid juga digunakan dalam kombinasi dengan insulin *secretagogues* atau thiazolidinediones pada penderita diabetes tipe 2 yang menjalani monoterapi oral yang tidak memadai. Dosis maksimal yang dianjurkan adalah 2,55 g setiap hari tetapi sedikit manfaat yang terlihat di atas dosis total 2000 mg setiap hari. Pengobatan dimulai pada 500 mg dengan makan dan ditingkatkan secara bertahap dalam dosis terbagi. Jadwal umum akan menjadi 500 mg sekali atau dua kali sehari ditingkatkan menjadi 1000 mg dua kali sehari. Dosis maksimal adalah 850 mg tiga kali sehari. Efek toksik yang paling umum dari metformin adalah gastrointestinal seperti anoreksia, mual, muntah, ketidaknyamanan perut, dan diare yang terjadi hingga 20% dari pasien.

#### **b. Thiazolidinediones**

Thiazolidinediones bekerja dengan menurunkan resistensi insulin. Ligan peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ), merupakan bagian dari superfamili steroid dan reseptor tiroid nuklir. Reseptor PPAR ini ditemukan di otot, lemak, dan hati. Reseptor PPAR- $\gamma$  memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan glukosa, transduksi sinyal insulin, dan adiposit serta diferensiasi jaringan lainnya. Efek yang diamati dari thiazolidinediones termasuk peningkatan ekspresi transporter glukosa (GLUT-1 dan GLUT-4), penurunan kadar asam lemak bebas, penurunan glukosa hati, peningkatan adiponektin dan penurunan pelepasan resistin dari adiposit, serta peningkatan diferensiasi preadiposit ke adiposit. Pioglitazone dan rosiglitazone merupakan dua thiazolidinediones yang saat ini tersedia pioglitazone dan rosiglitazone.

#### **Obat yang mempengaruhi penyerapan glukosa:**

$\alpha$ -glukosidase *inhibitor* akan bekerja dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus dan mengurangi sirkulasi glukosa pasca makan sehingga menunda proses pencernaan serta penyerapan pati dan disakarida. Acarbose dan miglitol tersedia di Amerika Serikat sedangkan Voglibose tersedia di Jepang, Korea, dan India. Acarbose dan miglitol merupakan *inhibitor* ampuh glukamilase,  $\alpha$ -amilase, dan sukrase tetapi kurang

berpengaruh pada isomaltase dan hampir tidak ada pada trehalase dan laktase. Acarbose memiliki massa molekul dan fitur struktural tetrasakarida dan sangat sedikit yang terserap. Sedangkan miglitol sebaliknya, obat ini punya kesamaan struktural dengan glukosa dan diserap.

**Obat yang meniru efek incretin atau memperpanjang kerja incretin (GLP-1 reseptor agonis, dipeptidyl peptidase 4 [DPP-4] inhibitor) :**

Pemberian glukosa dengan dosis yang sama secara oral memicu respons insulin yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian secara intravena, hal ini disebabkan karena pelepasan hormon usus ("*Incretins*"), terutama GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), yang memperkuat glukosa sehingga menginduksi sekresi insulin. Ketika GLP-1 diinfuskan pada pasien dengan diabetes tipe 2, maka akan merangsang pelepasan insulin dan menurunkan kadar glukosa. Efek GLP-1 bergantung pada glukosa karena pelepasan insulin akan lebih banyak ketika kadar glukosa meningkat tetapi kurang ketika kadar glukosa normal. Oleh karena itu, GLP-1 memiliki risiko yang lebih rendah untuk hipoglikemia daripada sulfonilurea. Efek biologis GLP-1 lainnya yaitu dapat menekan sekresi glukagon, dan menunda pengosongan lambung. GLP-1 terdegradasi dengan cepat oleh dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) dan oleh enzim lain seperti endopeptidase dan juga dibersihkan oleh ginjal, hal ini membuat peptida asli tidak dapat digunakan secara terapeutik. Salah satu pendekatan untuk masalah ini adalah mengembangkan analog atau turunan yang stabil secara metabolik dari GLP-1 yang tidak stabil terhadap degradasi enzimatik atau pembersihan ginjal yang sama. Empat agonis reseptor GLP-1, exenatide, liraglutide, albiglutide, dan dulaglutide tersedia untuk penggunaan klinis. Pendekatan lainnya telah mengembangkan inhibitor DPP-4 dan memperpanjang kerja GLP-1 dan GIP yang dirilis secara endogen. Empat inhibitor DPP-4 oral, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin, tersedia di Amerika Serikat. Penghambat tambahan, vildagliptin, obat ini tersedia di Eropa.

**Agen yang menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal**

Glukosa bebas disaring oleh glomerulus ginjal dan diserap kembali di tubulus proksimal oleh aksi *sodium-glucose transporter* (SGLT). *Sodium-glucose transporter 2* (SGLT2) menyumbang 90% reabsorpsi glukosa, dan penghambatannya menyebabkan glikosuria dan menurunkan kadar glukosa pada pasien diabetes tipe 2. Penghambat SGLT2 menurunkan kadar glukosa dengan perubahan aksi ginjal dan bukan dengan

aksi insulin. Penghambat SGLT2 canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin, semua obat oral, disetujui untuk penggunaan klinis.

### **Agen yang bertindak dengan mekanisme lain atau mekanisme yang tidak jelas**

Pramlintide adalah analog islet amyloid polypeptide (IAPP, amylin). IAPP adalah peptida 37-asam amino yang ada dalam butiran sekresi insulin dan disekresikan dengan insulin. Ini memiliki sekitar 46 homologi dengan peptida terkait gen kalsitonin (CGRP) dan secara fisiologis bertindak sebagai umpan balik negatif sekresi insulin. Pada dosis farmakologis, IAPP mengurangi sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung dengan mediasi mekanisme vagina dan secara terpusat menurunkan nafsu makan. Pramlintide disetujui digunakan pada pasien tipe 1 dan tipe 2 yang diobati dengan insulin tetapi tidak dapat mencapai target kadar glukosa darah postprandial. Contoh lain obat yang termasuk golongan ini yaitu bromocriptine dan colesevelam.

## **II.2 Tanaman Herbal**

### **II.2.1 Ginseng Asia (*Panax ginseng*)**



Gambar 2.2 Akar Ginseng Asia (*Source : Google Images*)

#### **II.2.1.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)**

Kingdom : Plantae  
 Subkingdom : Tracheobionta  
 Super divisi : Spermatophyta  
 Divisi : Magnoliophyta  
 Kelas : Magnoliopsida  
 Subkelas : Rosidae  
 Ordo : Apiales  
 Famili : Araliaceae

Genus : Panax  
Spesies : *Panax ginseng* C.A. Mey.

### II.2.1.2 Morfologi

*Panax ginseng* adalah ramuan yang halus, besar dan berdaging berdaging, akarnya tumbuh lambat, panjangnya 2-3 inci (kadang-kadang dua kali ukuran ini) dan memiliki ketebalan 0,5 hingga 1 inci dengan. Umumnya berbentuk spindel dan pertumbuhan bercincin, dengan puncak bulat, sering kali dengan ujung kecil. Warna akarnya bervariasi dari kuning pucat hingga coklat. Memiliki rasa manis berlendir, disertai dengan kepahitan dan sedikit kehangatan aromatik, dengan sedikit atau tanpa bau. Batangnya sederhana dan tegak, tingginya sekitar satu kaki, dengan bantalan tiga daun, masing-masing dibagi menjadi lima helai daun bergigi halus, dan satu umbel terminal dengan beberapa bunga kecil kekuningan. Buahnya berupa sekumpulan beri merah cerah (Mohsin *et al*, 2020).

### II.2.1.3 Kandungan Kimia

Sebagian besar bahan aktif yang ditemukan dalam ginseng adalah ginsenosida, polisakarida, peptida, alkohol poliasetilenat, senyawa fenolik, dan asam lemak (J. H. Kim *et al.*, 2016).

### II.2.1.4 Aktivitas Farmakologi

Akar ginseng banyak digunakan sebagai anti-stres, anti-fatigue, anti-aging, anti-amnestik, antioksidatif, dan agen antidiabetes serta untuk proteksi kardiovaskular (J. H. Kim *et al.*, 2016).

### II.2.2 Kamperfuli (*Lonicera japonica* Thunb.)



Gambar 2.3 Bunga Kamperfuli (Source : Google Images)

### II.2.2.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)

Kingdom : Plantae  
Subkingdom : Tracheobionta  
Super divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Subkelas : Asteridae  
Ordo : Dipsacales  
Famili : Caprifoliaceae  
Genus : Lonicera  
Spesies : *Lonicera japonica* Thunb.

### II.2.2.2 Sinonim (Plantamour, 2021)

*Lonicera japonica* var. *aureo-reticulata* Thunb.,  
*Lonicera japonica* var. *chinensis* Thunb.  
*Nintooa japonica* (Thunb.) Sweet

### II.2.2.3 Kandungan Kimia

Laporan fitokimia sebelumnya dari *L. Japonica* menunjukkan menghasilkan lebih dari 300 senyawa dengan fitur struktural yang berbeda, termasuk iridoid glikosida, asam caffeoylquinic, flavonoid, saponin, minyak atsiri, cerebrosides dan alkaloid. Flavonoid pada *L. japonica* banyak terdapat pada daun, bunga dan batang (Qiu *et al.*, 2021).

### II.2.2.4 Aktivitas Farmakologi

Studi terbaru mengenai khasiat bunga *L. Japonica* menunjukkan aktivitas terhadap antioksidannya, hipoglikemik dan hipolipidemia, antialergi, antiinflamasi dan efek antibakteri (He *et al.*, 2019). Asam fenolat merupakan aktivitas antibakteri utama di *L. japonica*, digunakan untuk mengevaluasi kualitas kuncup bunga *L. Japonica* (Qiu *et al.*, 2021).

### II.2.3 Pare (*Momordica charantia* L)



Gambar 2.4 Pare (*Momordica charantia* L)

(Source : Google Images)

#### II.2.3.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)

|              |                                 |
|--------------|---------------------------------|
| Kingdom      | : Plantae                       |
| Subkingdom   | : Tracheobionta                 |
| Super divisi | : Spermatophyta                 |
| Divisi       | : Magnoliophyta                 |
| Kelas        | : Magnoliopsida                 |
| Ordo         | : Cucurbitales                  |
| Famili       | : Cucurbitaceae                 |
| Genus        | : <i>Momordica</i>              |
| Spesies      | : <i>Momordica charantia</i> L. |

#### II.2.3.2 Nama Umum (Plantamour, 2021)

Indonesia: Pare, paria. Vietnam: muop dang, kho qua. Malaysia: peria. Tagalog: ampalaya, amargoso, paria, palia. Thailand: mara, phakha, maha. China: ku gua, foo gwa. Inggris: *balsam-pear*, *bitter gourd*.

#### II.2.3.3 Morfologi (Habtemariam, 2019)

|              |   |
|--------------|---|
| Daun         | : Daun-lamina 1–10 x 1–12,5 cm, berbentuk bulat telur lebar hingga melingkar, berbentuk hati. |
| Tangkai daun | : Panjang tangkai daun 0,5–7 cm.  |
| Sulur        | : Sulur sederhana.  |
| Bunga        | : Bunga berumah satu. Bunga jantan: panjang tangkai 0,3–5 cm.                                 |



- Bunga betina : panjang tangkai 0,2–5 cm
- Buah : 2.5–4.8 (11) x 1.5–2.3 (4) cm, seperti telur atau elips, bergaris longitudinal dan tuberkulat, oranye terang-merah, pecah menjadi 3 katup; tangkai buah sepanjang 3,4–15 cm.
- Biji : Biji 8–11 x 4,5–8 x 2–3,5 mm, dibungkus dengan daging merah lengket, bulat telur-elips hingga lonjong secara garis besar.

#### II.2.3.4 Kandungan Kimia

Merupakan makanan bergizi yang dapat dimakan yang terdiri dari berbagai komponen termasuk sekitar 94,3% air, 0,7% protein, 0,1% lipid, 3,1% karbohidrat, 1,2% selulosa, 0,5% abu, dan sejumlah kecil 0,03% vitamin C. Metabolit sekunder diisolasi dari buah pare dan tergolong bagian lain untuk kelas struktural seperti fenil propanoid, flavonoid dan triterpen (Habtemariam, 2019).

#### II.2.3.5 Aktivitas Farmakologi

Mengandung berbagai metabolit dan nutrisi senyawa yang membantu dalam menekan berbagai penyakit dan bertindak sebagai antidiabetes, antikanker, antimikroba, anticacing antioksidan, antitumor, antimutagenik, anti-HIV, antifertilitas, dan antimikroba (Singh *et al.*, 2019).

#### II.2.4. Murbei (*Morus alba* L)



Gambar 2.5 Daun Murbei (Source : Google Images)

##### II.2.4.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Super divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Subkelas : Hamamelididae  
Ordo : Urticales  
Famili : Moraceae  
Genus : Morus  
Spesies : *Morus alba* L.

#### **II.2.4.2 Sinonim** (Plantamour, 2021)

*Morus alba* var. *multicaulis* L.

*Morus alba* var. *tatarica* L.

*Morus tatarica* L.

#### **II.2.4.3 Nama Umum** (Plantamour, 2021)

Indonesia: murbei, walot, besaran [jav], kerta, kitau [sumatera], babasaran [sunda].

Vietnam: may mon, dau tam. Tagalog: morera. China : sangye. Inggris : *white mulberry*

#### **II.2.4.4 Kandungan Kimia**

Studi fotokimia telah mengidentifikasi terpenoid, alkaloid, flavonoid (termasuk chalcones dan antosianin), asam fenolik, stilbenoid, dan kumarin di *Morus alba*. Senyawa yang diisolasi dari daun, buah, akar, kulit batang, kulit akar, ranting, dan batang tanaman (Chan *et al.*, 2016).

#### **II.2.4.5 Aktivitas Farmakologi**

Dengan flavonoid sebagai penyusun utama, daun *mulberry* memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antimikroba, pemutih kulit, sitotoksik, antidiabetes, penghambatan glukosidase, antihiperlipidemik, antiaterosklerotik, antiobesitas, kardioprotektif, dan aktivitas peningkatan kognitif. Kaya antosianin dan alkaloid, buah murbei memiliki efek farmakologis, seperti antioksidan, antidiabetes, antiaterosklerosis, anti-obesitas, dan aktivitas hepatoprotektif. Kulit akar murbei, mengandung flavonoid, alkaloid dan stilbenoid, memiliki aktivitas antimikroba, pemutih kulit, sitotoksik, anti inflamasi, dan sifat antihiperlipidemia. Sifat farmakologis lain dari *M. alba* termasuk antiplatelet, *anxiolytic*, antiasma, aktivitas anthelmintik, antidepresan, kardioprotektif,

dan imunomodulator. Uji klinis tentang efisiensi ekstrak *M. alba* menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol serta meningkatkan kemampuan kognitif. Fitokimia dan farmakologi dari berbagai bagian pohon *mulberry* digunakan tradisional dan saat ini sebagai pakan ternak, makanan, kosmetik, dan obat-obatan. Secara keseluruhan, *M. alba* merupakan tanaman multifungsi dengan khasiat obat yang menjanjikan (*Chan et al.*, 2016).

### II.2.5 Amis-amisan (*Houttuynia cordata* Thunb)



Gambar 2.6 Amis-amisan (*Houttuynia cordata* Thunb)

(Source : Google Images)

#### II.2.5.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| Kingdom      | : Plantae                          |
| Subkingdom   | : Tracheobionta                    |
| Super divisi | : Spermatophyta                    |
| Divisi       | : Magnoliophyta                    |
| Kelas        | : Magnoliopsida                    |
| Subkelas     | : Magnoliidae                      |
| Ordo         | : Piperales                        |
| Famili       | : Saururaceae                      |
| Genus        | : Houttuynia                       |
| Spesies      | : <i>Houttuynia cordata</i> Thunb. |

#### II.2.5.2 Nama Umum (Plantamour, 2021)

Inggris : chameleon

### II.2.5.3 Kandungan Kimia

Studi fitokimia sebelumnya telah bahwa bahwa *H. cordata* terkandung berbagai jenis senyawa diantaranya senyawa fenolik sederhana, flavonoid, flavonoid glikosida, dan beberapa alkaloid yang mengandung gugus benzamide dan isoquinoline (Ahn *et al.*, 2017).

### II.2.5.4 Aktivitas Farmakologi

*Houttuynia cordata* Thunb merupakan obat tradisional untuk pengobatan gangguan yang berhubungan dengan peradangan. Ekstrak *H. cordata* menunjukkan khasiat yang bermanfaat, termasuk antibakteri, antivirus, aktivitas antiinflamasi dan antikanker. Sejumlah alkaloid di alam telah ditemukan diselidiki untuk aktivitas antiinflamasi dan antikanker. Beberapa isoquinolines, indole alkaloid dan beberapa turunan benzamide telah dicatat secara khusus untuk aktivitas antiinflamasi mereka. Namun, aktivitas antiinflamasi dari alkaloid *H. cordata* belum pernah dilaporkan sebelumnya (Ahn *et al.*, 2017).

### II.2.6 Pisang (*Musa sapientum* L)



Gambar 2.7 *Musa sapientum*  
(Sumber : (Imam & Akter, 2011))

#### II.2.6.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)

Kingdom : Plantae  
 Subkingdom : Tracheobionta  
 Super divisi : Spermatophyta  
 Divisi : Magnoliophyta  
 Kelas : Liliopsida  
 Subkelas : Commelinidae  
 Ordo : Zingiberales

Famili : Musaceae  
Genus : Musa  
Spesies : *Musa paradisiaca* L. (pro sp.) [acuminata balbisiana]

#### **II.2.6.2 Sinonim** (Plantamour, 2021)

*Musa ornata* var. *normalis* Roxb.

*Musa sapientum* L.

#### **II.2.6.3 Nama Umum**

Pisang, gedang [jawa], cau [sunda].

#### **II.2.6.4 Kandungan Kimia**

Kulit buah pisang mengandung triterpenoid, selulosa, hemiselulosa, arginin, asam aspartat, asam glutamat (Pareek, 2016)

#### **II.2.6.5 Aktivitas Farmakologi**

Berdasarkan eksperimen dilaporkan bahwa daun pisang yang disterilkan berfungsi sebagai pembalut luka yang baik dibandingkan dengan bahan pembalut lainnya seperti kasa vaseline yang membantu dalam penyembuhan lebih cepat dari luka (Yadav *et al.*, 2021).

#### **II.2.7 Kopiah Cina (*Scutellaria baicalensis*)**



Gambar 2.8 Kopiah Cina  
(Sumber : iNaturalist.org)

### II.2.7.1 Klasifikasi (Gbif, 2021)

|         |   |
|---------|---|
| Kingdom | : Plantae                               |
| Phylum  | : Tracheophyta                          |
| Kelas   | : Magnoliopsida                         |
| Ordo    | : Lamiales                              |
| Family  | : Lamiaceae                             |
| Genus   | : <i>Scutellaria</i> L                  |
| Spesies | : <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi |

### II.2.7.2 Morfologi

Panjang akarnya 5–25 cm, diameter 0,5–3,0 cm, akar berbentuk kerucut, bengkok, atau pipih. Panjang daunnya 1,5–4,0 cm, lebar 5 mm; daun pendek sepanjang 2 mm; anggota badan berbentuk lanset. Bunga warna ungu kebiruan (Georgi *et al.*, 2019).

### II.2.7.3 Kandungan Kimia

Konstituen bioaktif kopiah cina merupakan flavonoid. Kandungan flavonoid total di akar kopiah dapat bervariasi dari 15% sampai 20% (di mana 12% -16% adalah baicalin, baicalein, norwoginin, oroxylin A,  $\beta$ -sitosterol dan 3-4% adalah wogonoside) (Georgi *et al.*, 2019).

### II.2.8 Kelapa (*Cocos nucifera*)



Gambar 2.9 Kelapa

(Sumber : Plantamour)

#### II.2.8.1 Klasifikasi (Plantamour, 2021)

|             |                 |
|-------------|-----------------|
| Kingdom     | : Plantae       |
| Subkingdom  | : Tracheobionta |
| Superdivisi | : Spermatophyta |

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| Divisi   | : Magnoliophyta            |
| Kelas    | : Liliopsida               |
| Subkelas | : Arecidae                 |
| Ordo     | : Arecales                 |
| Famili   | : Arecaceae                |
| Genus    | : Cocos                    |
| Spesies  | : <i>Cocos nucifera</i> L. |

### **II.2.8.2 Aktivitas Farmakologi**

Tumbuhan ini berfungsi sebagai makanan, bahan bakar, dan serat. Selain itu, minyak kopra adalah agen penyembuhan luka yang efektif. Ini memiliki antibakteri yang kuat, antijamur aktivitas dan mencegah pembentukan bekas luka setelah luka (Yadav *et al.*, 2021).

## **II.3 Interaksi Obat-herbal**

Pemberian obat herbal secara bersamaan dengan obat terapeutik berpotensi meningkatkan risiko interaksi obat-herbal (HDI). Pemberian obat dengan herbal secara bersamaan dapat menyerupai, meningkatkan, atau menurunkan efek dari salah satu komponen, sehingga menyebabkan interaksi obat-herbal yang penting secara klinis. Interaksi ini umumnya bersifat farmakokinetik atau farmakodinamik (Ghosh *et al.*, 2018).

### **II.3.1 Interaksi Farmakokinetik obat-herbal**

Farmakokinetik interaksi obat-herbal (HDI) merupakan hasil dari penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat yang berubah. Beberapa mekanisme yang mendasari perubahan konsentrasi obat oleh obat-obatan herbal yaitu diantaranya induksi atau penghambatan enzim metabolisme obat hati dan usus (misalnya, sitokrom P450 [CYP]) serta transporter obat seperti P-glikoprotein yang merupakan faktor paling signifikan yang terlibat dalam interaksi farmakokinetik. Konstituen herbal sering memodulasi pH dan motilitas gastrointestinal, yang dapat menyebabkan interaksi. Fitokonstituen memiliki potensi untuk mengubah eliminasi ginjal obat lain dan dengan demikian dapat menyebabkan pengurangan eliminasi obat (Ghosh *et al.*, 2018).

### **II.3.2 Farmakodinamik Interaksi Obat-Herbal**

Farmakodinamik interaksi obat-herbal (HDI) dapat terjadi melalui aksi sinergis atau aditif produk herbal dengan pengobatan konvensional umumnya sebagai hasil dari kesamaan reseptor. Hal ini dapat memicu toksisitas farmakodinamik atau efek antagonis. Efek terapi sinergis atau aditif dapat menyebabkan toksisitas yang tidak diinginkan dan mempersulit rejimen dosis obat jangka panjang, sementara interaksi antagonis akan menghasilkan penurunan efikasi dan kegagalan terapi (Ghosh *et al.*, 2018).

## **II.4 Pengertian lainnya**

### **II.4.1 Herbal**

Obat herbal atau phytomedicine merupakan seluruh tumbuhan atau bagian tumbuhan (daun, buah, akar, kulit kayu, bunga, dll) yang dapat memberikan efek kuratif (Mehmood *et al.*, 2019).

### **II.4.2 Interaksi aditif**

Kombinasi herbal dan obat dapat dikatakan aditif jika interaksi tersebut menghasilkan efek yang sama sehingga memperkuat efek obat tanpa meningkatkan jumlah salah satunya (Mehmood *et al.*, 2019).

### **II.4.3 Interaksi Antagonis**

Merupakan interaksi yang menghasilkan efek yang berlawanan, sehingga menyebabkan pengurangan efek obat (Mehmood *et al.*, 2019).



## **BAB III. METODOLOGI PENELITIAN**

### **III.1 Waktu *Review* Artikel**

Pelaksanaan *review* artikel dimulai dengan pencarian jalur dan tema penelitian yaitu tanggal 14 Oktober 2019 setelah sosialisasi yang dilakukan oleh pihak kampus Bhakti Kencana University terkait pelaksanaan Tugas Akhir. Pada tanggal 21 oktober 2020 pemberian keputusan untuk memilih jalur *review* jurnal dan tanggal 30 oktober 2020 pemutusan tema dan judul. Kemudian dilakukan pencarian dan pengumpulan literatur dari berbagai sumber data base dan menuangkannya dalam bentuk *review* artikel sampai selesai.

### **III.2 Subyek *Review* Artikel**

Subyek *review* artikel ini adalah berbagai pustaka terutama jurnal-jurnal maupun literatur lain yang mendukung dengan tema dari *review* artikel yang akan dibuat.

### **III.3 Metode Pengumpulan Data**

#### **III.3.1 Rancangan Strategi Pencarian Literatur *Review***

Penelusuran sumber pustaka dari jurnal atau artikel diakses dari sciencedirect, researchgate, springer, herbed pharmacology, pharmaceutical mdpi dan pubmed. Pencarian dengan kata kunci metformin, *herb-drug, interaction, pharmacology, combination, pharmacokinetic, dan pharmacodynamic* serta nama tanaman yang diduga memiliki interaksi dari sumber *review* terdahulu yang membahas sekilas tema ini.

#### **III.3.2 Kriteria Literatur *Review***

Pemilihan literatur berdasarkan pustaka-pustaka yang dapat menjawab tujuan dari *review* artikel ini serta berkaitan dengan judul yang diambil yaitu “ *Review : Interaksi Farmakodinamik dan Farmakokinetik Metformin dengan Obat Tradisional* ”. Pustaka diambil dari jurnal-jurnal yang disaring berdasarkan tahun pustaka maksimal 5 tahun kebelakang dan untuk e-book dalam tinjauan pustaka maksimal 8 tahun kebelakang. Sumber jurnal yang digunakan juga harus bereputasi, untuk jurnal nasional minimal memiliki ISSN sedangkan untuk internasional memuat DOI.

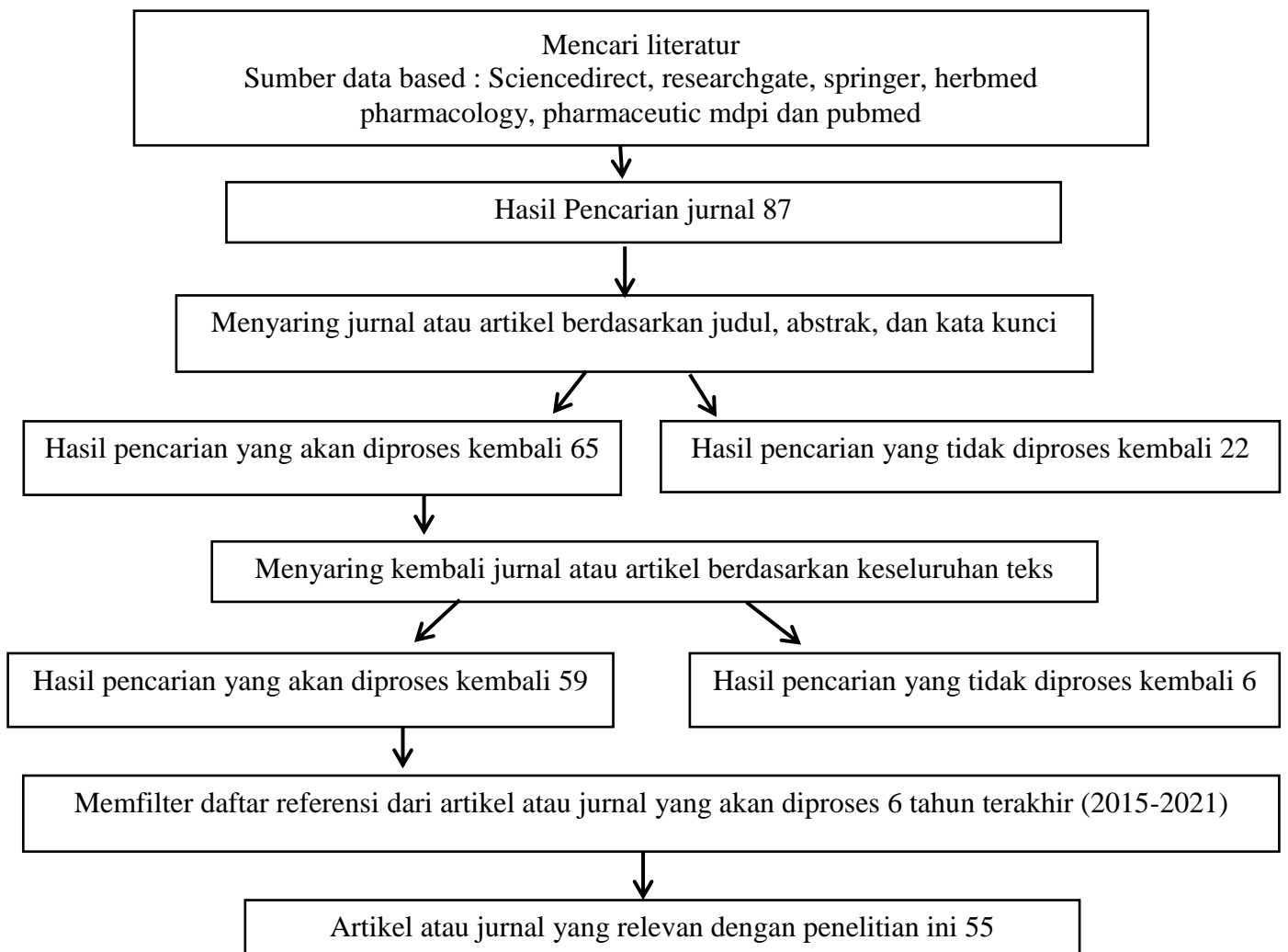
Berikut tabel temuan sementara pemilihan literatur yang telah diperoleh :

| <b>Data Based</b>           | <b>Temuan</b> | <b>Literatur terpilih</b> |
|-----------------------------|---------------|---------------------------|
| <b>Pharmaceutic mdpi</b>    | 3             | 3                         |
| <b>Herbmed pharmacology</b> | 7             | 3                         |
| <b>Springer</b>             | 3             | 1                         |
| <b>Pubmed</b>               | 19            | 11                        |
| <b>Researchgate</b>         | 23            | 14                        |
| <b>Sciencedirect</b>        | 32            | 23                        |
| <b>Jumlah</b>               | <b>87</b>     | <b>55</b>                 |

Tabel III.1 Temuan Sementara Pemilihan Literatur

### III.3.3 Tahapan Artikel Ilmiah

Berikut skema tahapan dalam pencarian Artikel Ilmiah yang akan digunakan untuk pembuatan *review* artikel ini :



Gambar 3.1 Tahapan Penelitian

### **III.4 Bahan**

Data base sumber pustaka seperti sciencedirect, researchgate, springer, herbmed pharmacology, pharmaceutic mdpi dan pubmed untuk menemukan jurnal atau artikel serta data-data yang relevan dan mendukung tema *review* artikel ini.

### **III.5 Analisis Data**

Analisis data dilakukan dengan memahami bagian abstrak terlebih dahulu kemudian, membaca cepat keseluruhan jurnal, dan membacanya lagi dan lagi sampai memperoleh data yang diperlukan untuk *review* artikel ini. Untuk literatur bahasa inggris dilakukan terjemahan terlebih dahulu. Setelah data yang dibutuhkan dirasa telah dianalisis kemudian dituangkan ke dalam tabell hasil dan *review* artikel dalam bentuk parafrase.