

Evaluasi Efek Samping Penggunaan Obat Kombinasi Metformin dan Glimepiride pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Side Effects Evaluation of the Use of Metformin and Glimepiride Combination In Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients

Ni Nyoman Wahyu Udayani^{1*}, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani¹, I Dewa Ayu Anom Yustari Nida²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia, Jalan Kamboja No 11A Denpasar

Abstrak: Kombinasi metformin dan glimepiride secara signifikan dapat menurunkan glukosa darah puasa, glukosa darah post prandial, dan kadar HbA1c. Efek samping yang sering terjadi dalam penggunaan metformin adalah gangguan saluran cerna. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping penggunaan obat kombinasi metformin dan glimepiride pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di salah satu Rumah Sakit di Kabupaten Gianyar. Penelitian ini merupakan jenis penelitian *observasional* dan pengumpulan data dilakukan dengan pendekatan *cross sectional* dan dianalisis menggunakan metode *deskriptif*. Data diambil dengan melihat rekam medis pasien, diantaranya nama, nomor rekam medis, jenis kelamin, umur, obat yang diberikan, diagnosa pasien, dan keluhan pasien selama terapi. Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dengan jumlah 70 pasien yang masuk kriteria inklusi. Hasilnya menunjukkan bahwa jumlah perempuan (62,86%). Rentang usia terbanyak yang menderita diabetes melitus tipe 2 adalah 56-65 tahun (52,86%). Persentase tertinggi penderita diabetes melitus tipe 2 tingkat pendidikan dasar (40,00%). Efek samping yang diperoleh pada pemberian kombinasi obat metformin dan glimepiride pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit tersebut yaitu mual dan muntah (31,43%), perut kembung (25,71%), cepat lelah (17,14%), sakit kepala (15,72%), dan hipoglikemia (10,00%).

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, efek samping obat, glimepiride, metformin.

Abstract: The combination of metformin and glimepiride can significantly reduce fasting blood glucose, post prandial blood glucose, and HbA1c levels. Side effects that often occur in the use of metformin are gastrointestinal disturbances. This study aims to determine the side effects of using a combination of metformin and glimepiride in outpatient type 2 diabetes mellitus at a hospital in Gianyar. This research is an observational research and data collection is done with a cross sectional approach and analyzed using descriptive methods. Data was taken by looking at the patient's medical record, including name, medical record number, gender, age, drugs given, patient diagnosis, and patient complaints during therapy. Sampling used purposive sampling technique with a total of 70 patients who entered the inclusion criteria. The results show that the number of women (62.86%). The most age range suffering from type 2 diabetes mellitus is 56-65 years (52.86%). The highest percentage of people with type 2 diabetes mellitus had a basic education level (40.00%). The side effects obtained from the combination of metformin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at the hospital were nausea and vomiting (31.43%), flatulence (25.71%), fatigue (17.14%), headache (15.72%), and hypoglycemia (10.00%).

Keywords: *glimepiride, metformin, side effects of drugs, type 2 diabetes mellitus.*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, trauma penurunan kerja insulin,

atau pun keduanya (Association, 2017). Indonesia menempati urutan keempat dengan jumlah penderita DM terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat.

* email korespondensi: udayani.wahyu@unmas.ac.id

Kasus baru DM Tipe 2 diperkirakan meningkat tiap tahunnya dari 8 per 1000 pasien menjadi 15 per 1000 pasien pada tahun 2050. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat (Kroon, L.A. dan Williams, 2013). Sedangkan *International Diabetes Federation (IDF)* memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENI), 2015).

Diperkirakan sekitar 50% penderita DM belum terdiagnosis di Indonesia. Hanya dua per tiga dari yang terdiagnosis mendapatkan pengobatan baik farmakologis maupun non farmakologis. Berdasarkan data tersebut, hanya sepertiga yang terkontrol dengan baik (Joddy Utama Putra et al., 2017).

Antidiabetik oral akan optimal jika diberikan dengan dosis yang tepat seperti golongan sulfonilurea yaitu glimepiride. Obat golongan ini dapat meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Kombinasi dengan metformin dapat mengurangi produksi glukosa hati, dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer (American Diabetes Association (ADA), 2015).

Kombinasi metformin dan glimepiride secara signifikan dapat menurunkan glukosa darah puasa, glukosa darah post prandial, dan kadar HbA1c. Hemoglobin glikosilasi atau yang biasa disebut HbA1c merupakan hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. Selain itu juga mampu menurunkan kolesterol total dan trigliserida, menurunkan LDL dan meningkatkan HDL, sehingga dapat mengurangi resiko kardiovaskuler pada pasien (Furdiyanti, H.N., 2017).

Terapi dengan kombinasi obat dapat menyebabkan reaksi obat yang merugikan berupa efek samping. Prevalensi munculnya efek samping terkait pemberian terapi obat anti diabetes pada pasien diabetes melitus rawat jalan tidak diketahui secara pasti karena masih minimalnya penelitian tentang hal tersebut (Khotimah, 2013).

Berdasarkan uraian di atas penulis tertarik untuk melakukan penelitian terkait evaluasi efek samping penggunaan obat kombinasi metformin

dan glimepiride pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di salah satu Rumah Sakit di Gianyar.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian observasional yang bersifat deskriptif, pengumpulan data dilakukan secara retrospektif, yaitu diambil dari data rekam medis pasien rawat jalan yang didapatkan di bagian Instalasi Rekam Medis RS X di Gianyar.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang melakukan rawat jalan di RS X di Gianyar periode tahun 2019, mendapatkan obat kombinasi metformin dan glimepiride yang memenuhi kriteria inklusi.

1. Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu, pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan yang berumur diatas 17 tahun yang menggunakan kombinasi metformin dan glimepiride di Rumah X di Gianyar.
2. Adapun kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu: Pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap/ rekam medis yang hilang.

Teknik Pengumpulan Data

Data diambil dengan melihat rekam medis pasien, diantaranya nama, jenis kelamin, umur, obat yang diberikan, dosis, diagnosa pasien, dan keluhan pasien selama terapi.

Analisis Data

Data yang diperoleh selama penelitian tersebut disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis secara deskriptif, dengan menghitung jumlah dan persentase kejadian efek samping.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, didapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak menderita diabetes melitus tipe 2 daripada laki-laki yaitu sebesar

62,86%. Perempuan lebih banyak mengalami diabetes melitus tipe 2 karena perempuan memiliki komposisi lemak tubuh lebih tinggi dibandingkan laki-laki sehingga perempuan lebih cepat gemuk dan menyebabkan peningkatan kadar gula (Kartika & W, 2011). Laki-laki juga memiliki risiko tinggi terkena diabetes melitus tipe 2 apabila pola hidup yang tidak sehat, sehingga jenis kelamin sebenarnya bukanlah salah satu faktor risiko diabetes melitus (W Udayani, H Meriyani, 2017).

Tabel 1. Karakteristik Pasien DM tipe 2

No.		Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin			
1	Laki-Laki	26	37,14
2	Perempuan	44	62,86
	Total	70	100,0
Umur (tahun)			
1	17-25	0	0,00
2	26-35	1	1,43
3	36-45	6	8,57
4	46-55	22	31,43
5	56-65	37	52,86
6	>65	4	5,71
	Total	70	100,0
Tingkat Pendidikan			
1	SD	28	40,00
2	SMP	12	17,14
3	SMA	20	28,57
4	Universitas	10	14,29
	Total	70	100,0

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Umur.

Berdasarkan karakteristik umur, pasien paling banyak mengalami diabetes melitus tipe 2 adalah pasien dengan umur antara 56-65 tahun yaitu sebesar 52,86%. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 meningkat seiring dengan usia (Kroon, L.A. dan Williams, 2013). Banyaknya penderita diabetes melitus tipe 2 pada umur diatas 50 tahun karena pada seseorang yang berusia lebih dari 50 tahun dengan pengaturan diet glukosa yang rendah akan mengalami penyusutan sel-sel beta pankreas. Sel beta pankreas yang tersisa pada umumnya masih aktif, tetapi sekresi insulinnya semakin berkurang. Pada usia ini umumnya manusia mengalami penurunan fungsi fisiologis dengan cepat, sehingga terjadi defisiensi sekresi

insulin karena gangguan pada sel beta pankreas dan resistensi insulin (Khotimah, 2013).

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Tingkat Pendidikan.

Berdasarkan karakteristik tingkat pendidikan, hasil yang diperoleh yaitu pendidikan tingkat dasar yang terbanyak menderita diabetes melitus tipe 2 dan terendah yaitu tingkat pendidikan tinggi. Pendidikan secara tidak langsung berhubungan dengan pengetahuan pasien (Zahtamal, 2007). Hasil studinya menunjukkan terdapat hubungan antara pengetahuan dengan kejadian diabetes melitus dan sebagai faktor protektif terhadap diabetes melitus. Pendidikan menjadi modal yang baik bagi seseorang untuk meningkatkan pola pikir dan perilaku sehat, karena itu pendidikan dapat membantu seseorang untuk memahami penyakit dan gejala-gejalanya (Irawan, 2010). Berbagai studi menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara tingkat pendidikan dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 sehingga penelitian ini sesuai dengan literatur dan penelitian sebelumnya.

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Dosis Obat

Berdasarkan dosis pemakaian obat pasien, pada pemakaian dosis metformin 500 mg 3x1 pada pagi, siang dan malam hari dan glimepiride 2 mg 1x1 pada pagi hari yang mengalami efek samping mual dan muntah sebanyak 30,64%, perut kembung sebanyak 27,42%, cepat lelah sebanyak 17,74%, sakit kepala sebanyak 14,52%, dan hipoglikemia sebanyak 9,68%. Sedangkan pada pemakaian dosis metformin 500 mg 2x1 dan glimepiride 2 mg 1x1 yang mengalami efek samping mual dan muntah sebanyak 37,50%, perut kembung sebanyak 12,50%, cepat lelah sebanyak 12,50%, sakit kepala sebanyak 25,50%, dan hipoglikemia sebanyak 12,50%. Efek samping mual dan muntah paling banyak terjadi pada kedua hasil tersebut dikarenakan metformin menyebabkan efek samping cukup besar yaitu sekitar 7%-26% (American Pharmacist Association, 2012). Selain

itu dosis pemakaian metformin yang lebih banyak yaitu 3x1 500 mg dan 2x1 500 mg. Dari hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa pemakaian dosis

yang berbeda tetap dapat menyebabkan efek samping, tergantung dari kondisi pasien itu sendiri.

Tabel 2. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Dosis Obat dan Efek Samping

No.	Nama Obat dan Dosis Pemakaian	Total Pasien	Mual Muntah		Perut Kembung		Cepat Lelah		Sakit Kepala		Hipoglikemia	
			Jml	%	Jml	%	Jml	%	Jml	%	Jml	%
1.	Metformin 500mg 3x1 Glimepiride 2mg 1x1	62	19	30,64	17	27,42	11	17,74	9	14,52	6	9,68
2.	Metformin 500mg 2x1 Glimepiride 2mg 1x1	8	3	37,50	1	12,50	1	12,50	2	25,00	1	12,50
	Total	70	22	31,43	18	25,71	12	17,14	11	15,72	7	10,00

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Efek Samping

Efek samping yang dialami pasien dengan menggunakan obat kombinasi metformin dan glimepiride yaitu mual dan muntah sebanyak 31,34%, angka ini tidak jauh dari pustaka yaitu antara 7%-26%. Pasien dengan keluhan perut kembung 25,71% sedangkan dalam Pustaka sebesar 12%. Mual, muntah, dan perut kembung diakibatkan dari mekanisme kerja metformin yaitu menurunkan kadar glukosa guna menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Efek samping yang sering terjadi dalam penggunaan metformin adalah gangguan saluran cerna (Oktarlina, R.Z, dan Gumantara, 2017). Efek samping cepat lelah sebanyak 17,14% sedangkan dalam literatur yaitu 9%. Efek samping sakit kepala sebanyak 15,72% yang dalam literatur efek samping dari sakit kepala 6%. Perbedaan persentase efek samping yang diperoleh dalam penelitian dengan literatur karena setiap pasien memiliki respon tubuh yang berbeda-beda dan tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Efek samping hipoglikemia sebesar 10,00% sedangkan menurut (American Pharmacist Ascotiation, 2017) sebanyak 1%-2%. Hasil yang diperoleh jauh dari literatur karena pemberian obat jangka panjang tanpa memperhatikan asupan makanan pasien, dapat menyebabkan keadaan hipoglikemia (Oktarlina, R.Z, dan Gumantara, 2017). Timbulnya mual, pusing, merupakan gejala awal dari hipoglikemia akibat penggunaan obat golongan Sulfonilurea. Hipoglikemia dapat terjadi karena sesuai dengan mekanisme aksinya yaitu stimulasi sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi Insulin

yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Ogbru, O., Williams, E., Marks, 2015).

Perbedaan efek samping yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu usia, obat, adanya penyakit penyerta, dan genetik. Pada pasien geriatrik, kondisi metabolisme tubuh sudah menurun yang disebabkan oleh penurunan fungsi organ 30 -40%. Faktor obat yaitu sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping seperti pemilihan obat, jangka waktu penggunaan obat, dan adanya interaksi antar obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda (Arifin AL., 2011). Penggunaan metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT 3) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah (Stoppler, 2015).

SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa efek samping yang dialami oleh pasien DM tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit X periode 2019 pada penggunaan obat kombinasi metformin dan glimepiride yaitu mual dan muntah sebanyak 31,43%, perut kembung sebanyak 25,71%, cepat lelah sebanyak 17,14%, sakit kepala sebanyak 15,72%, dan hipoglikemia sebanyak 10,00%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti ucapkan kepada pihak yang membantu dalam penelitian ini yaitu kepala Rumah Sakit yang telah memberikan izin serta petugas instalasi rekam medis dan petugas instalasi farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (ADA). (2015). Diagnosis and classification of diabetes melitus. *American Diabetes Care*, 38, 8–16.
- American Pharmacist Association. (2017). *Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals*.
- American Pharmacist Association. (2012). *Drug Information Handbook with International Trade Names Index 21st edition*. (21st ed.). Lexicomp.
- Arifin AL. (2011). *Panduan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 Terkini. Sub Bagian Endokrinologi & Metabolisme Bagian / UPF. Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran. UNPAD (/ RSUP dr. Hasan Sadikin (ed.))*.
- Association, A. D. (2017). *Standards Of Medical Care In Diabetes*.
- Furdiyanti, H.N., et. a. (2017). *Evaluasi Dosis dan Interaksi Obat Antidiabetika Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II. Semarang. Universitas Ngudi Waluyo*.
- Irawan, I. (2010). *Makrovaskular dan Mikrovaskular Reduction Type Diabetes Mellitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia (Analisis Data Sekunder Risdeskas 2007)*. Universitas Indonesia.
- Joddy Utama Putra, R., Achmad, A., & Rachma Pramestutie, H. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), 45–50. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.002.02.3>
- Kartika, L., & W, S. (2011). *Perbandingan Profil Penggunaan Terapi Kombinasi Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Unit Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah*.
- Khotimah, K. (2013). *Gambaran Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Klinik dr. Martha Ungaran. Skripsi, SKM, Program Stdu Kesehatan Masyarakat. Stikes Ngudi Waluyo*.
- Kroon, L.A. dan Williams, C. (2013). *Diabetes Mellitus, dalam: Applied Basic and Clinical Pharmacy*.
- Ogburu, O., Williams, E., Marks, J. W. (2015). *Insulin: Drug Facts, Side Effects and Dosing*.
- Oktarlina, R.Z, dan Gumantara, M. P. . (2017). *Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2*. 6, 55–59.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). (2015). *Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus di Indonesia*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Stoppler, M. C. (2015). *Glucophage Side Effects Center*.
- W Udayani, H Meriyani, K. W. (2017). *Analisis Efektivitas Biaya Medis Langsung Penggunaan Insulin Dan Insulin Kombinasi Oho Pada Pasien Dm Tipe 2 Rawat Jalan Di Rsup Sanglah Denpasar*. 4(1), 18–24.
- Zahtamal, dkk. (2007). *Faktor-Faktor Risiko Pasien Diabetes Melitus*. (23(3)). *Berita Kedokteran Masyarakat*.