

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu jenis gangguan metabolik ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Holt and Flyvbjerg, 2024). Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan penyakit yang paling umum, dengan prevalensi yang diperkirakan mencapai 80% di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Tinajero and Malik, 2021). Metformin direkomendasikan oleh European Society of Cardiology (ESC) sebagai terapi lini pertama untuk pasien T2DM (Cosentino, F. et al., 2020). Obat ini secara efektif meningkatkan kontrol glikemik dengan profil keamanan yang baik, risiko hipoglikemia yang rendah dan penurunan risiko kardiovaskular yang rendah. Metformin juga aman digunakan pada pasien obesitas, terjangkau, dan tersedia secara luas (Foretz et al., 2023). Namun, metformin juga memiliki efek samping utama, yaitu intoleransi gastrointestinal, yang dapat menimbulkan gejala seperti diare, mual, perut kembung, dispepsia, muntah, dan rasa tidak nyaman di perut (Bonnet and Scheen, 2017).

Sekitar 2% hingga 63% pasien yang menggunakan metformin dilaporkan mengalami efek samping gastrointestinal (Bolen et al., 2007). Efek samping ini dapat menurunkan kualitas hidup dan menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan (Florez et al., 2010). Efek samping gastrointestinal dari metformin kemungkinan disebabkan oleh gangguan transport serotonin atau histamin, peningkatan paparan asam empedu di kolon, serta perubahan pada mikrobioma usus (McCreight et al., 2016).

Strategi pengobatan yang umum digunakan untuk mencegah efek samping gastrointestinal adalah pemberian metformin bersamaan dengan *proton pump inhibitor* (PPI) (Ding et al., 2013; Ferguson and DeVault, 2007). PPI secara luas diakui sebagai pengobatan pilihan dalam menangani gangguan gastrointestinal karena profil efikasinya yang sangat baik (Gyawali and Fass, 2018). Penggunaan PPI cukup luas pada pasien rawat inap maupun rawat jalan (Hálfðánarson et al., 2018; Sattayalertyanyong et al., 2020; Shanika et al., 2023). Namun, potensi efek samping jangka panjang yang terkait dengan penggunaan PPI telah dilaporkan (Schoenfeld and Grady, 2016; Yibirin et al., 2021).



merupakan substrat dari organic cation transporter (OCT) 1, 2, al., 2011; Tzvetkov et al., 2009). Transporter ini memfasilitasi rangan tubuh, termasuk usus, hati, dan ginjal (Gong et al., 2012). menghambat glukoneogenesis, sehingga mengurangi produksi d Lipska, 2019). Penyerapan metformin ke dalam hati terutama ;T1, dengan kemungkinan kontribusi dari OCT3 (Graham et al., nsporter tersebut diekspresikan pada membran basolateral

hepatosit (Nies et al., 2009). Sebaliknya, OCT2 yang Sebagian besar diekspresikan dominan pada membran basolateral tubulus ginjal, memfasilitasi pemindahan metformin dari aliran darah ke sel epitel ginjal (Graham et al., 2011; Rena et al., 2012). Metformin tidak dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan dalam bentuk tidak berubah melalui urin (Gong et al., 2012; Graham et al., 2011). Oleh karena itu, DDI yang melibatkan penghambatan OCT mungkin memiliki implikasi klinis yang signifikan (Ben Ghezala et al., 2022).

PPI merupakan penghambat kuat OCT yang poten. Nies dkk. menunjukkan bahwa PPI pada konsentrasi terapeutik dapat menghambat penyerapan metformin ke dalam sel melalui OCT1, OCT2, dan OCT3 (Nies et al., 2011). Akibatnya, pemberian PPI dan metformin secara bersamaan secara teoritis dapat menyebabkan interaksi farmakokinetik, di mana PPI menghambat penyerapan metformin ke dalam jaringan target utama seperti hepatosit dan menghambat ekskresi ginjal. Dua uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang dilakukan pada subjek sehat melaporkan bahwa pemberian metformin bersama PPI meningkatkan konsentrasi plasma maksimum (C_{max}) metformin sekitar 15–22%, tergantung pada jenis PPI yang digunakan (Ding et al., 2013; Kim et al., 2014).

Meskipun DDI yang relevan secara farmakologi antara PPI dan metformin dimungkinkan, sebagian besar database DDI mengklasifikasikan kombinasi ini sebagai interaksi yang tidak signifikan secara klinis. Namun, mengingat seringnya pemberian resep kedua obat ini secara bersamaan, penting untuk memahami implikasi klinis dari potensi interaksi. Oleh karena itu, ulasan ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi dan relevansi klinis DDI antara metformin dan PPI.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana potensi dan relevansi klinik interaksi obat-obat antara obat golongan PPI dan metformin pada manusia?

1.3 Tujuan Penelitian

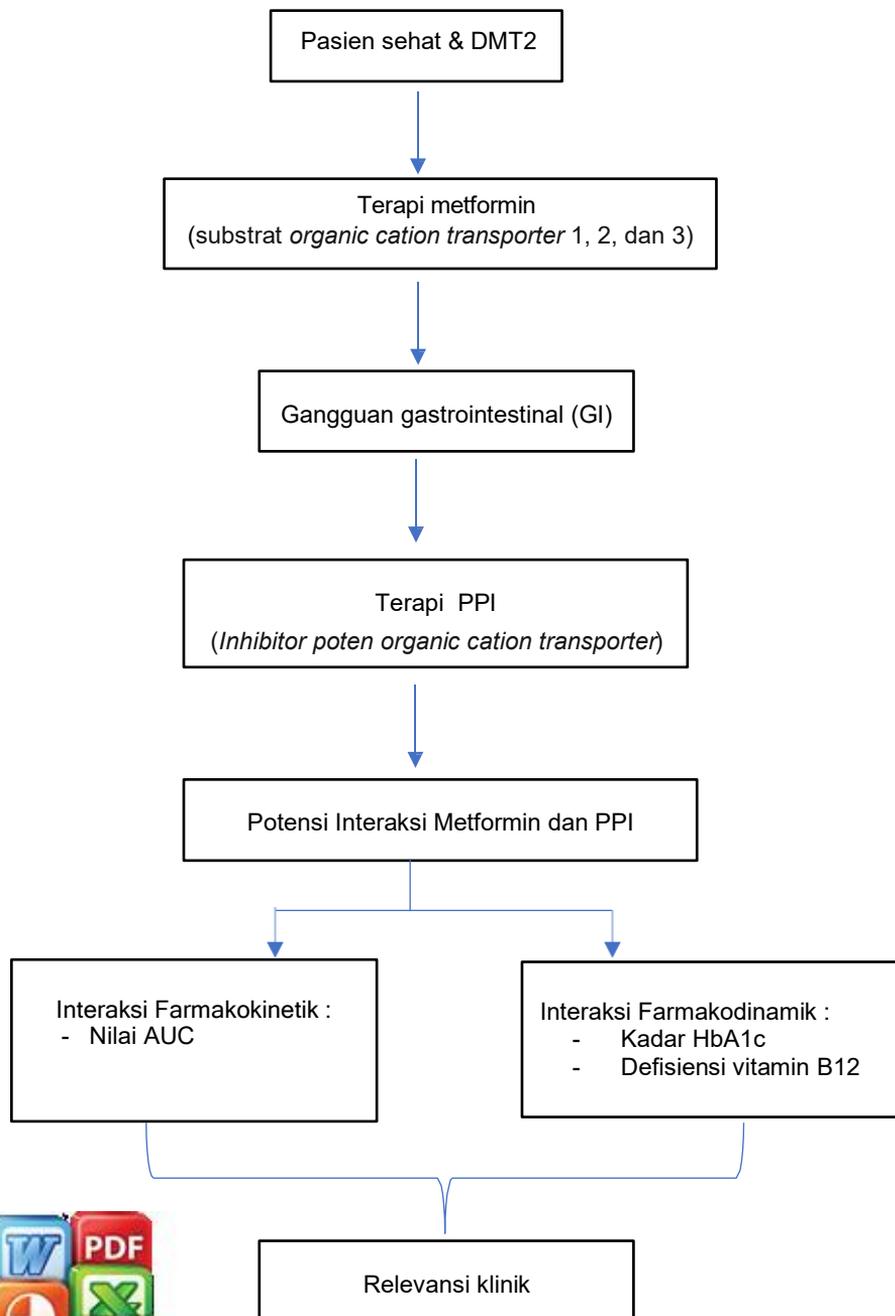
Penelitian ini bertujuan untuk menilai potensi dan relevansi klinik interaksi obat-obat antara obat golongan PPI dan metformin pada manusia.

1.4 Manfaat Penelitian

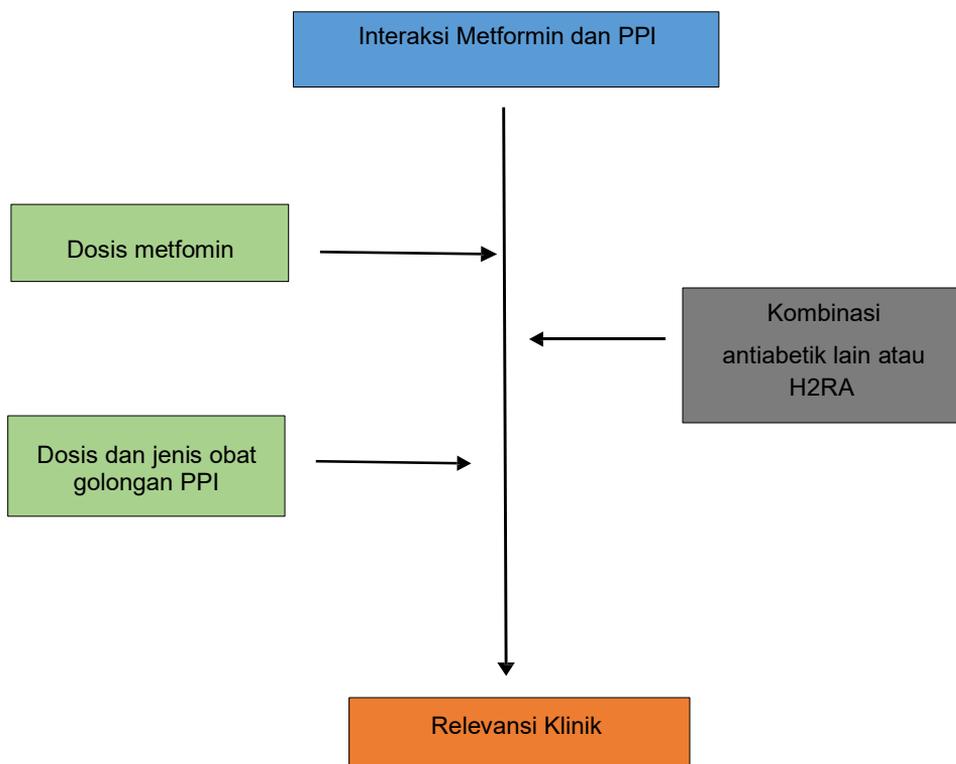
Adapun manfaat penelitian adalah untuk menambah pengetahuan, data serta informasi mengenai interaksi obat-obat golongan PPI dan metformin sehingga bisa menjadi referensi bagi tenaga kesehatan secara umum dan khususnya tenaga farmasi dalam pengambilan keputusan klinis demi memaksimalkan pelayanan kefarmasian.



1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



Keterangan :

Biru : Variabel Bebas

Orange : Variabel Terikat

Hijau : Variabel Moderat

Ungu : Variabel Perancu

→ : Hubungan Variabel Bebas



BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*). Protokol penelitian terdaftar di PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) dengan nomor registrasi CRD42023456957.

2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di bulan September 2023 hingga Januari 2024 dengan lokasi pencarian artikel dilakukan pada Website database PubMed dan Embase.

2.3 Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah artikel atau laporan penelitian yang terpublikasi dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.4 Prosedur Penelitian

2.4.1 Identifikasi pertanyaan penelitian

Pertanyaan penelitian disusun berdasarkan kerangka PICO sebagai berikut:

- a. Participants (P): Pasien sehat atau DM Tipe 2
- b. Interventions (I): Kombinasi terapi obat golongan PPI (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole) dan metformin.
- c. Comparison (C): Terapi metformin tunggal atau bersama dengan placebo.
- d. Outcome (O): Parameter farmakokinetik (nilai AUC), parameter farmakodinamik (nilai HbA1c) dan hasil klinik lain (defisiensi vitamin B12).

2.4.2 Melakukan penetapan kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi meliputi artikel yang mencakup studi eksperimental dan observasional yang dilakukan pada orang dewasa (≥ 18 tahun). Artikel yang dipertimbangkan untuk dimasukkan adalah artikel yang mengevaluasi kombinasi dan melaporkan hasil interaksi obat antara PPI dan metformin. Artikel berupa *editorial*, *letter*, *correspondence*, abstrak konferensi, *expert opinion*, *commentaries* atau *review*, studi *in silico*, *in vitro* dan *in vivo* dieksklusi dalam penelitian ini.

2.4.3 Mengembangkan protokol penelitian

Protokol penelitian merupakan dokumen yang penting dalam mengerjakan kajian sistematis atau *systematic review*, dimana semua tertuang dengan sistematis dan transparan dalam dokumen ini. Protokol bertujuan untuk menghindari duplikasi pekerjaan dengan publikasi yang lain, bersifat terbuka sehingga dapat diakses siapa saja.



2.4.4 Menyusun strategi pencarian

Pencarian sistematis dilakukan menggunakan PubMed dan Embase untuk mengidentifikasi artikel yang diterbitkan sebelum 1 Januari 2024. Istilah pencarian mencakup parameter farmakokinetik (misalnya, nilai AUC), parameter farmakodinamik (misalnya, nilai HbA1c, kadar glukosa darah saat ini, glukosa darah puasa, dan glukosa darah 2 jam setelah makan), serta hasil klinis relevan lainnya.

2.4.5 Pemilihan artikel penelitian

Artikel yang diperoleh dari hasil pencarian dipindahkan ke dalam Rayyan® QCRI (<https://rayyan.qcri.org/welcome>) (Ouzzani et al. 2016), kemudian duplikasi dihapus. Dua peninjau independen (RAA dan IYK) melakukan penyaringan judul dan abstrak untuk mengidentifikasi artikel yang memenuhi syarat. Jika terjadi ketidaksepakatan, dilakukan diskusi untuk mencapai kesepakatan, dan bila diperlukan peninjau ketiga (MAB) dilibatkan. Setelah penyaringan awal, teks lengkap dari artikel yang memenuhi syarat juga dievaluasi secara independen oleh RAA dan IYK untuk menentukan seleksi akhir. Tingkat kesesuaian antar-peninjau dinilai menggunakan persentase kesepakatan dan statistik reliabilitas Kappa Cohen (κ) (McHugh 2012).

Tabel 1. Rumus mendapat nilai Kappa (Sim and Wright, 2005)

		Pengamat 1/reviewer 1		
		Ya	Tidak	Jumlah
Pengamat 2/ reviewer 2	Ya	A	B	a + b
	Tidak	C	D	c + d
	Jumlah	a + c	b + d	a + b + c + d = n

Keterangan :

$$\text{Nilai kesepakatan} = \frac{(a + b)}{n}$$

$$\text{Cohen's Kappa} = \frac{(Po - Pe)}{(1 - Pe)}$$

$$Po = \frac{(a + d)}{n}$$

$$Pe = \frac{\{(a + c)(a + b)/n + (b + d)(c + d)/n\}}{N}$$



Cohen's Kappa (McHugh, Mary, 2012)

- 0 = Rendah
- 0 = Lumayan
- 0 = Cukup
- 0 = Baik
- 0 = Sangat Baik

2.4.6 Ekstraksi data

Ekstraksi data dilakukan secara independen oleh dua peninjau (RAA dan IYK) untuk meminimalkan kesalahan dalam pengumpulan data. Data yang dikumpulkan mencakup tahun penelitian, negara, populasi, desain studi, jenis obat, dosis PPI dan metformin, serta durasi penelitian. Hasil-hasil yang terkait dengan DDI dikategorikan ke dalam data farmakokinetik (nilai AUC), data farmakodinamik (nilai HbA1c dan defisiensi vitamin B12) dan hasil klinis relevan lainnya.

2.4.7 Sintesis hasil penelitian

Data yang diperoleh dari tiap artikel diolah secara meta-sintesis (deskriptif-naratif). Hasil ulasan dari deskripsi-naratif memberikan gambaran informasi penting tentang bagaimana populasi, desain serta pelaksanaan penelitian. Deskriptif-naratif juga dimanfaatkan untuk pemberian informasi penting dalam menerapkan hasil, memberikan saran mengenai efek yang mungkin dihasilkan kemudian secara sistematis keputusan klinis diambil melalui beberapa pernyataan jika diperoleh ada beda pada hasil temuan lintas penelitian.

Potensi dan relevansi klinik hasil interaksi obat-obat golongan PPI dan metformin dinilai berdasarkan parameter farmakokinetik dan farmakodinamik metformin. Penilaian interaksi obat menggunakan parameter farmakokinetik (persentase perubahan nilai AUC metformin dengan dan tanpa interaksi dengan obat golongan PPI) menggunakan kategorisasi di bawah.

Tabel 2. Estimasi dampak klinis dari interaksi dilakukan dengan menggunakan kriteria di bawah ini (Bahar et al., 2017) :

Kategori	Deskripsi
<i>Major</i>	Prediksi > peningkatan 200% dalam AUC
<i>Substantial</i>	Prediksi 75-200% kenaikan AUC
<i>Moderate</i>	Prediksi peningkatan 25-75% dalam AUC
<i>Minimal</i>	Prediksi <25% perubahan dalam AUC



Penilaian interaksi obat yang didasarkan pada parameter farmakodinamik menggunakan kategorisasi di bawah :

Tabel 3. Kategori efek klinis obat interaksi (Jansman et al., 2011)

Tingkat keparahan dan contoh efek klinis per kategori
A: Efek klinis tidak relevan. Menaikkan atau menurunkan kadar obat tanpa konsekuensi.
B: Ketidaknyamanan sementara (<24-48 jam) Penyesuaian dosis diperlukan.
C: Ketidaknyamanan yang bertahan lebih lama (48-168 jam).
D: Tahan lama (>168 jam) atau efek samping permanen.
E: Efek merugikan yang parah. Peningkatan risiko kegagalan terapi penyelamat hidup: penurunan siklosporin oleh siklofosamid; kegagalan cladribine oleh lamivudine.
F: Kegagalan multiorgan atau kematian



2.5 Alur Penelitian

