

## BAB II

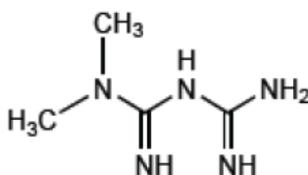
### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Metformin HCl

Metformin HCl menurunkan “*hepatic glucose output*” dan menurunkan kadar glukosa puasa. Monoterapi dengan metformin dapat menurunkan A1C sebesar ~ 1,5%. Efek samping yang umum dari metformin termasuk sakit kepala, mual, muntah, kembung, nafsu makan menurun, gangguan pencernaan, dan diare. Efek samping ini dapat dihindari dengan mengambil bentuk sediaan lepas terkontrol, yang memperlambat pelepasan di saluran pencernaan, sehingga mengurangi gejala.

Metformin merupakan obat antihiperlikemik yang tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin. Efek ini terjadi karena adanya aktivasi kinase di sel (*AMP-activated protein kinase*). Metformin tidak merangsang atau menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada pasien diabetes yang gemuk, metformin dapat menurunkan berat badan (Sweetman, 2009).



**Gambar 2.1. Struktur metformin HCl (Sweetman, 2009)**

Obat ini dilaporkan mempunyai bioavailabilitas absolut yang rendah 50-60%, memiliki konsentrasi maksimal dalam plasma ( $C_{max}$ )  $1,6 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$  dan waktu paruh yang pendek 2-6 jam. Dosis penggunaan 500 mg 2-3x sehari atau 850 mg 1-2x sehari. Formulasi metformin HCl

dalam bentuk sediaan lepas terkontrol dapat mempertahankan kadar terapi obat dalam darah selama 10-16 jam sehingga pasien cukup minum 1x sehari. Sediaan lepas terkontrol metformin HCl dibutuhkan untuk memperpanjang durasi efek obat, meningkatkan kepatuhan pasien minum obat, dan meningkatkan kualitas terapi (Wadher *et al*, 2011). Metformin diabsorpsi secara selektif di sepanjang saluran cerna bagian atas (Salve, 2011).

## 2. Tablet *Floating* Metformin Hidrochlorida

Keuntungan dari sistem penghantaran obat *floating* dibandingkan dengan sistem konvensional adalah (Kare *et al*, 2010):

- a. Meningkatkan bioavailabilitas sehingga cocok digunakan untuk obat yang bioavailabilitasnya jelek.

Furosemide memiliki bioavailabilitas kecil karena absorpsinya terbatas pada gastrointestinal bagian atas. Hal ini dapat ditingkatkan dengan membuat sediaan tablet bentuk *floating*, sehingga bioavailabilitasnya meningkat menjadi 42,9 % dibandingkan tablet furosemide konvensional yang bioavailabilitas hanya 33,4 % dan tablet salut enterik 27,5 %.

- b. Menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma sehingga efek farmakologis lebih stabil.

Fluktuasi akan berkurang merupakan efek dari penundaan pengosongan lambung. Misalnya Bioavailabilitas madopar meningkat menjadi 60-70 % karena perbedaan tempat absorpsinya.

- c. Menurunkan performa transit variabilitas obat sehingga obat segera diabsorpsi. Contoh: Formulasi tacrine dalam bentuk sediaan *floating* dapat mengurangi efek samping gastrointestinal pasien alzheimer.
- d. Dapat menurunkan dosis obat hingga dua kali lipat.

Sediaan oral ranitidine yang direkomendasikan untuk dewasa dosisnya adalah 150 mg dua kali sehari atau 300 mg sehari sekali. Dosis tablet konvensional 150 mg dapat mensekresi asam lambung dan jika dosis 300 mg dapat terjadi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma sedangkan dalam formulasi tablet *floating* dosis dapat diturunkan.

- e. Peningkatan keberhasilan terapi sangat berguna untuk obat yang larut asam dan sukar larut atau tidak stabil dalam cairan usus.

Sistem *floating* sangat berguna untuk obat-obat yang larut dalam asam lambung atau tidak stabil dalam cairan usus, misalnya bromocriptine digunakan dalam pengobatan penyakit Parkinson memiliki potensi absorpsi yang rendah dapat ditingkatkan dengan bentuk sediaan *floating* sehingga keberhasilan terapi dapat ditingkatkan.

- f. Mempercepat penyembuhan infeksi *Helicobacter pylori*.

Bakteri ini merupakan penyebab penyakit tukak lambung dan gastritis kronis, sangat sensitif terhadap antibiotik sehingga untuk membunuh bakteri tersebut perlu obat dengan konsentrasi tinggi yang tertahan dalam mukosa lambung.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Werdana (2016) telah dikembangkan tablet metformin yang dibuat dengan sistem *floating* dengan kombinasi HPMC K4M CR dan NaHCO<sub>3</sub> sebagai matriks tablet. Formulasi tablet *floating* metformin HCl dapat dilihat pada tabel 2.1.

**Tabel 2.1 Formulasi tablet *floating* metformin HCl**

Bahan	Jumlah (mg)/tablet*
Metformin HCl	125
HPMC K4M	46,875
NaHCO <sub>3</sub>	31,59
PVP K30	5,25
Magnesium Stearat	1
Bobot tablet	209, 715

\* Tablet dibuat sesuai untuk keperluan uji

Sumber : Werdana, 2016

### 3. Diabetes Melitus

- a. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes merupakan penyakit tunggal. Diabetes merupakan suatu merupakan suatu grup sindrom heterogen yang semua gejalanya ditandai dengan peningkatan gula darah yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolute. Pelepasan insulin yang tidak adekuat

diperberat oleh glukagon yang 7 berlebihan. Diabetes menimpa kira-kira 10 ribu individu atau kira-kira 5% populasi Amerika Serikat, dan seperdelapan penyebab kematian di Negara ini. (Mycek, 2001).

#### b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Terdapat dua kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1, dulu disebut *insulin dependent* atau *juvenil/childhood-onset diabetes* ditandai dengan berkurangnya produksi insulin. Diabetes tipe 2, dulu disebut *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Diabetes tipe 2 merupakan 90% dari seluruh diabetes. Sedangkan diabetes gestational adalah hiperglikemia yang didapatkan saat kehamilan. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau *Impaired Glucose Tolerance (IGT)* dan Glukosa Darah Puasa terganggu (GDP terganggu) atau *Impaired Fasting Glycaemia (IFG)* merupakan kondisi transisi antara normal dan diabetes. Orang dengan *IGT* atau *IFG* beresiko tinggi berkembang menjadi diabetes tipe 2 (Depkes, 2014).

#### c. Faktor Resiko

Faktor resiko diabetes melitus dapat dikelompokkan menjadi faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah ras dan etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4000 gram dan riwayat lahir dengan berat badan rendah (kurang dari 2500 gram). Sedangkan faktor resiko yang dapat dimodifikasi erat kaitannya dengan perilaku hidup yang kurang sehat, yaitu berat badan berlebih, obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat/tidak seimbang, riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa terganggu (GDP terganggu), dan merokok (Depkes, 2014).

#### d. Manifestasi Klinik

Gejala klasik pada diabetes tipe 1 antara lain *polyuria*, *polydipsi*, *polyphagi* (peningkatan asupan kalori), penurunan berat badan, lemah, kulit kering. Gejala ini kerap terjadi dan biasanya disertai ketoasidosis. Sedangkan pada diabetes tipe 2 yaitu bertahap, ada yang tanpa gejala, dan terjadi penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya (Di Piro, 2009).

#### e. Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral

##### 1) Pemicu Sekresi Insulin

###### a) Sulfonilurea

Sulfonilurea bekerja dengan cara menstimulasi sel-sel beta pankreas dari pulau langerhans pankreas yang kemampuan sekresi insulinnya menurun sehingga bisa ditingkatkan dengan obat ini. Obat ini hanya efektif pada penderita diabetes yang tidak tergantung insulin yang begitu berat, sel-sel betanya masih cukup baik bekerja. Ada indikasi bahwa obat golongan ini juga memperbaiki kepekaan organ tujuan bagi insulin dan menurunkan absorpsi insulin oleh hati (Tjay & Rahardja, 2002).

###### b) Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama seperti sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat), dan nateglinid (derivat Fenilalanin). Obat ini diabsorpsi cepat setelah pemberian oral, dan diekskresi secara cepat melalui hati (Waspaji, 2005). Efek samping nateglinid antara lain hipoglikemia, rash, urtikaria. Sedangkan repaglinid jarang menyebabkan hipoglikemia, nyeri abdominal, gangguan gastrointestinal dan gangguan penglihatan (Anonim, 2006).

##### 2) Penambahan Sensitivitas Insulin

###### a) Biguanida

Golongan biguanida yang masih dipakai adalah metformin. Penejelasan lengkap tentang mekanisme kerja

biguanida masih belum jelas. Mekanisme yang dinyatakan baru-baru ini yaitu stimulasi glikosis secara langsung dalam jaringan dengan peningkatan eliminasi glukosa dalam darah, penurunan glukoneogenesis hati, melambatkan absorpsi glukosa dalam saluran cerna dan penurunan kadar glukagon plasma (Katzung, 2002).

Pemakaian tunggal metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah sampai 20%. Kombinasi sulfonilurea dengan metformin tampak merupakan kombinasi yang rasional karena cara kerja yang berbeda yang saling aditif. Kombinasi tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih banyak daripada penggunaan tunggal masing-masing (Waspadji, 2005).

#### b) Tiazolidion

Tiazolidion merupakan golongan obat antidiabetes oral yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin terhadap jaringan sasaran. Kerja utama obat golongan tiazolidion yaitu untuk mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa dan metabolisme dalam otot dan jaringan adipose (Katzung, 2002).

Golongan tiazolidion dapat digunakan bersama dengan sulfonilurea atau insulin atau metformin untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Contoh produk ini adalah pioglitazone dan rosiglitazone (Tjay & Rahardja, 2002).

#### 3) Penghambat Glukosidase- $\alpha$

Glukosa akan dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya kedalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga memuncaknya kadar gula darah bisa dihindari. Hal tersebut karena cara kerja obat golongan ini berdasarkan persaingan penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian diturunkan atau polisakarida menjadi monosakarida dihambat (Tjay & Rahardja, 2002).

#### 4. Uji antidiabetes

Uji efek antidiabetes dapat dilakukan dengan tiga metode, yaitu:

a. Metode uji toleransi glukosa

Prinsipnya adalah kepada hewan uji yang telah dipuasakan selama lebih kurang 20-24 jam, diberikan larutan glukosa per oral setengah jam sesudah pemberian sediaan obat yang diuji. Pada awal percobaan sebelum pemberian obat, dilakukan pengambilan cuplikan darah vena sejumlah 0,5 ml sebagai kadar glukosa darah awal. Pengambilan cuplikan darah vena diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu. Keadaan hiperglikemia pada uji toleransi glukosa hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabetogen (Permatasari, 2008).

b. Metode uji antidiabetes menggunakan aloksan

Metode perusakan pankreas dilakukan dengan memberikan diabetogen yang dapat menyebabkan pankreas hewan uji rusak sehingga terkondisi seperti pada penderita diabetes melitus. Diabetogen yang banyak digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari (Permatasari, 2008).

Prinsipnya adalah induksi diabetes dilakukan pada hewan uji yang diberi suntikan aloksan monohidrat dengan dosis 70 mg/kg bobot badan. Penyuntikan dilakukan secara intravena. Perkembangan hiperglikemia diperiksa setiap hari. Pemberian obat antidiabetik secara oral dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan terhadap kontrol positif.

c. Metode uji antidiabetes menggunakan streptozotocin (STZ)

*Streptozotocin* (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji (Arulmozhi *et al.*, 2004). Selain itu, *streptozotocin* merupakan donor *nitric oxide* (NO) yang juga mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan aktivitas

guanilil siklase dan pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). *Nitric oxide* dihasilkan sewaktu *streptozotocin* mengalami metabolisme dalam sel (Lenzen, 2008).

Umumnya untuk membuat mencit model diabetes dilakukan dengan pemberian STZ secara intraperitoneal dosis 40 mg/kgBB/hari selama 5 kali berturut-turut dalam 0,02 M *buffer* salin sitrat pH 4.5. Hanya mencit dengan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL yang digunakan dalam penelitian ini (Amirshahrokhi *et al.*, 2008)

Data kadar glukosa darah yang didapatkan dari tiap perlakuan kemudian dihitung nilai *Area Under Curve* (AUC) totalnya menggunakan perhitungan sebagai berikut (Kurniawati, 2012):

$$AUC_{t_0-t_n} = \frac{t_n - t_{n-1}}{2} (C_n + C_{n-1})$$

Keterangan :

t : waktu (menit)

C : konsentrasi glukosa dalam darah (mg/dl)

AUC<sub>t<sub>0</sub>-t<sub>n</sub></sub>: Luas area dibawah kurva dari waktu ke-0 sampai ke-n

Nilai AUC pada kelompok perlakuan digunakan untuk menghitung Persentase Penurunan Konsentrasi Glukosa Darah (%PKGD) dengan dibandingkan dengan kontrol negatif menggunakan perhitungan sebagai berikut:

$$\%PKGD = \frac{AUC_{0-600} \text{ kel. kontrol negatif} - AUC_{0-600} \text{ kel. Kontrol perlakuan}}{AUC_{0-600} \text{ kel. kontrol negatif}} \times 100 \%$$

## 5. Kelinci Galur Flemish (Edi, 2015)

Taksonomi kelinci yaitu:

- Kingdom : Animalia
- Phylum : Chordata
- Subphylum : Vertebrata
- Class : Mammalia
- Ordo : Lagomorpha
- Famili : Leporidae
- Subfamili : Leporinae
- Species : *Oryctolagus spp.*

Kelinci Flemish termasuk jenis "raksasa" karena tubuhnya yang besar sekali untuk ukuran kelinci pada umumnya, beratnya dapat mencapai 13 kg. Ciri-ciri umum dari flemish adalah mempunyai badan yang panjang (saat dewasa lebih dari 51 cm), besar, bertulang tebal, dan dada penuh berisi. Kepala lebar, telinga panjang dan tebal serta berdiri (saat dewasa panjang telinga lebih dari 15 cm), serta mempunyai kaki yang besar, panjang dan kokoh. Warna dari kelinci flemish yang diakui adalah hitam, biru, coklat kuning muda (fawn), abu-abu terang, seperti pasir (sandy), abu-abu besi (steel grey), dan putih.

## **6. Metode Pemeriksaan Glukosa Darah Reagen Kering**

Metode stik adalah cara penetapan kadar glukosa darah dari darah utuh dengan menggunakan stik dengan prinsip pemeriksaan berdasarkan teknik deteksi elektrokimia, dimana arus listrik yang dihasilkan diubah oleh detektor menjadi suatu sinyal listrik yang diterjemahkan sesuai kadar glukosa yang terkandung di dalam sampel (Hilda, 2009)

Tes strip menggunakan enzim glukosa oksidase dan didasarkan pada teknologi biosensor yang spesifik untuk pengukuran glukosa, tes strip mempunyai bagian yang dapat menarik darah utuh dari lokasi pengambilan / tetesan darah kedalam zona reaksi. Glukosa oksidase dalam zona reaksi kemudian mengoksidasi glukosa didalam darah. Intensitas arus electron terukur oleh alat dan terbaca sebagai konsentrasi glukosa didalam sampel darah (Baharudin, 2015).

Perhitungan selisih hasil pemeriksaan glukosa darah metode Stik Ketepatan metode Stik dihitung dari persentase hasil pemeriksaan metode Stik yang penyimpangannya berada dalam rentang  $\pm 15$  mg/dl untuk kadar glukosa  $<75$  mg/dl. Metode stik mempunyai ketepatan yang baik apabila minimal 95% hasil pengukuran glukosa berada dalam  $\pm 15$  mg/dl terhadap hasil metode rujukan pada kadar glukosa  $< 75$  mg/dl (Hilda, 2009)

## B. Hipotesis

Tablet *floating* metformin HCl mempunyai efek penurunan kadar glukosa darah yang lebih besar dibandingkan dengan tablet metformin HCl *sustained release* terhadap kelinci galur *flemish* yang sudah diberikan toleransi glukosa.

