

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Melitus (DM) adalah kelainan metabolisme kronis dimana kadar glukosa darah mengalami peningkatan (hiperglikemia) dan terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Kasus DM terjadi karena sekresi insulin oleh sel β pulau *Langerhans* berkurang atau terjadi resistensi insulin (Abdel-Kader et al, 2019). *International Diabetes Federation* (IDF) edisi ke-10, jumlah penderita DM mencapai 537 juta jiwa atau sekitar 10,5% dari populasi manusia dengan usia 20-79 tahun. Jumlah ini menunjukkan adanya peningkatan dari tahun 2019 sampai 2021 sebesar 73,6 juta jiwa. Angka kejadian DM diprediksi terjadi peningkatan pada tahun 2030 dan 2045 sekitar 643 juta jiwa dan 783 juta jiwa atau sebesar 46% (IDF, 2021). Asia Tenggara berada pada peringkat ke-3 angka kejadian DM di skala global dengan prevalensi sebesar 11,3%. Berdasarkan data sepuluh negara dengan prevalensi DM tertinggi, Indonesia menduduki peringkat ke-7 dan menjadi satu-satunya negara dari Asia Tenggara. DM tipe 2 merupakan jenis DM dengan tingkat kejadian tertinggi yaitu sebesar 90-95% dari pasien DM (Resti dan Cahyati, 2022).

Penderita DM harus mengonsumsi obat-obatan agar kadar glukosa darah dalam tubuhnya dapat terkontrol. Pengobatan lini pertama DM tipe 2 adalah metformin. Namun, metformin sangat stabil secara metabolik sehingga tidak dimetabolisme oleh enzim pemetabolisme dan tidak ada metabolit metformin yang diamati dalam plasma, urin, atau feses. Metformin diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk utuhnya dan dianggap tidak memiliki interaksi dengan obat lain (He dan Wondisford, 2015). Sedangkan, pengobatan lini kedua DM tipe 2 adalah golongan sulfonilurea yang juga banyak digunakan di Indonesia. Salah satu obat golongan sulfonilurea adalah glibenklamid dengan mekanisme aktivitas menghambat kanal K^+ sensitif ATP (KATP) pada sel β pankreas. Membran sel β akan mengalami depolarisasi akibat penghambatan kanal K^+ yang menyebabkan terbukanya kanal Ca. Ion Ca^{2+} akan masuk ke dalam sel β dan memicu terjadinya sekresi

insulin (Costello et al, 2023). Data penelitian penggunaan obat DM di Puskesmas Surabaya Timur menunjukkan bahwa penggunaan glibenklamid mencapai 71,88%, sedangkan penggunaan metformin sebesar 31,53% (Wijaya et al, 2015).

Seiring dengan meningkatnya kasus DM, minat pasien terhadap *CAM* (*Complementary and Alternative Medicine*) juga meningkat secara drastis selama dekade terakhir, seperti di negara China, India, Malaysia, Jepang, dan Indonesia (Sundhani et al, 2020). Prevalensi keseluruhan dari penggunaan *CAM* pada DM berkisar antara 30%-57% (Sahu et al, 2018). Dilaporkan bahwa hingga 72,8% penderita DM menggunakan obat herbal sebagai alternatif terapi. Sejumlah besar tanaman obat diyakini memiliki sifat antidiabetes dan telah digunakan untuk mengatasi DM (Gupta et al, 2017).

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) adalah salah satu herbal yang diyakini memiliki potensi antidiabetes. Berdasarkan penelitian (Liem et al, 2015), daun salam terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan. Beberapa kandungan senyawa metabolik sekunder yang dimiliki daun salam adalah flavonoid, alkaloid, steroid, terpenoid, saponin, fenolik, dan tanin (Habibi et al, 2018). Aktivitas antioksidan dari flavonoid, terpenoid, saponin, fenolik, dan tanin dapat mengurangi stres oksidatif dengan menangkap radikal bebas dari reaksi oksidasi aloksan. Flavonoid diduga berperan penting dalam mekanisme hipoglikemik karena kemampuannya menghambat proses reabsorpsi glukosa pada ginjal serta meningkatkan kelarutan glukosa dalam darah. Hal ini akan membuat glukosa lebih mudah dieksresikan melalui urin. Berdasarkan aktivitas tersebut kandungan flavonoid dalam daun salam diduga berperan penting terhadap turunnya kadar glukosa darah (Dewi et al, 2013).

Konsumsi bersama obat antidiabetes oral dengan antidiabetes herbal dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat pada fase farmakokinetika yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) sehingga mempengaruhi keberhasilan terapi. Absorpsi obat mungkin dapat dipengaruhi oleh senyawa obat lain. Absorpsi glibenklamid terjadi di usus dengan cepat sebanyak 90-99%. Ikatan glibenklamid dalam protein plasma

berupa ikatan nonionik yang mana ikatan tersebut lebih mudah terputus dan digantikan oleh ikatan protein yang lebih besar. Obat golongan sulfonilurea dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 terutama CYP2C9 dan CYP3A4. Pada fase eliminasi, glibenklamid dieliminasi di ginjal melalui urine dan feses (Handayani, 2015). Profil farmakokinetika obat golongan sulfonilurea dapat dipengaruhi oleh obat herbal yang mampu memodulasi enzim CYP (Maideen dan Balasubramaniam, 2018). Beberapa tanaman herbal yang mampu memodulasi enzim CYP antara lain daun sambiloto (*Andrographis paniculata*), bawang putih (*Allium sativum*), dan daun salam (*Syzygium polyanthum*). Pada penelitian (Shofa et al, 2017) diketahui daun sambiloto mampu menghambat enzim CYP3A4 sebagai enzim pemetabolisme glibenklamid. Penggunaan kombinasi daun sambiloto dengan glibenklamid menurunkan ekspresi gen CYP3A4 yang berpengaruh pada peningkatan konsentrasi obat dalam plasma dan meningkatkan waktu kerja obat dalam tubuh. Namun, penggunaan dengan frekuensi tinggi akan menyebabkan hipoglikemia. Berdasarkan (Cho dan Yoon, 2015) ekstrak bawang putih juga memiliki aktivitas penghambatan enzim CYP2C9 dan CYP3A4 sehingga mampu berinteraksi dengan glibenklamid dan meningkatkan kadar obat dalam darah. Pada penelitian (Sundhani et al, 2020) menyatakan bahwa jamu yang mengandung daun salam berpotensi mampu berinteraksi dengan glibenklamid karena dapat mempengaruhi kinerja enzim CYP2C9 dan CYP3A4. Namun, dalam penelitian belum diketahui potensi interaksi yang terjadi berupa penghambatan atau induksi enzim CYP2C9 dan CYP3A4.

Pada penelitian ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait interaksi farmakokinetika ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan glibenklamid. Penelitian dilakukan dengan tujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam terhadap aktivitas penurunan kadar glukosa darah, kadar obat dalam darah, dan parameter farmakokinetika dari glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

B. Perumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) bersama glibenklamid mampu mempengaruhi aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) bersama glibenklamid mampu mempengaruhi kadar obat dalam darah dan parameter farmakokinetika glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) bersama glibenklamid terhadap aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) bersama glibenklamid terhadap kadar obat dalam darah dan parameter farmakokinetika glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) bersama glibenklamid terhadap aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Menambah literatur dan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) bersama glibenklamid terhadap kadar obat dalam darah dan parameter farmakokinetika glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
3. Memberikan informasi kepada tenaga kesehatan dan masyarakat luas terkait penggunaan obat herbal yang dikombinasikan obat konvensional.