

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pratama *et al.* (2020) melakukan penelitian secara klinis kepada dua pasien DM tipe 2 yang mengonsumsi rebusan daun salam. Tujuan penelitiannya adalah melihat hubungan penerapan konsumsi rebusan daun salam dengan penurunan kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil yang diperoleh kadar glukosa darah pasien mengalami penurunan sesudah pemberian rebusan daun salam. Peneliti menyimpulkan bahwa penderita DM dapat mengonsumsi rebusan daun salam dalam rangka membantu mengontrol kadar gula darah. Berdasarkan analisis fitokimia, kandungan senyawa flavonoid berperan penting dalam menurunkan kadar glukosa darah (Pratama *et al.*, 2020).

Penelitian Sinata (2023) dilakukan secara *in vivo* terkait aktivitas penurunan kadar glukosa darah dari infusa daun salam pada mencit dengan diabetes yang diinduksi glukosa. Penelitian menunjukkan hasil bahwa infusa daun salam memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan konsentrasi sebesar 10%, 20%, dan 40% (Sinata *et al.*, 2023). Penelitian Widyawati, dkk pada tahun 2015 merupakan penelitian secara *in vivo* terhadap tikus *Sprague Dawley* jantan dengan induksi streptozotocin (STZ). Peneliti ingin menyelidiki aktivitas antihiperlikemik ekstrak metanol daun salam dan kemungkinan mekanisme kerjanya. Penelitian mendapatkan hasil bahwa ekstrak metanol daun salam yang diberikan berulang selama enam hari menyebabkan penurunan kadar glukosa darah puasa tikus diabetes secara signifikan. Hal ini dikarenakan mekanisme kerja ekstrak yang menyebabkan peningkatan absorpsi glukosa oleh otot dan penghambatan absorpsi glukosa dari usus (Widyawati *et al.*, 2015)

Liem *et al.* (2015) melakukan penelitian secara *in vivo* pada mencit diabetes dengan induksi aloksan. Tujuannya yaitu untuk melihat potensi kombinasi glibenklamid dan ekstrak daun salam terhadap aktivitas antidiabetes. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa penurunan kadar glukosa darah yang lebih besar terjadi pada pemberian kombinasi, bukan pada

pemberian sediaan tunggal glibenklamid atau ekstrak daun salam (Liem et al, 2015). Dalam penelitian Hikmah *et al.* (2016) yang dilakukan secara *in vivo* bertujuan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh ekstrak daun salam terhadap glibenklamid dalam aktivitas antidiabetes pada mencit dengan induksi aloksan. Hasilnya terbukti kombinasi glibenklamid 0,65 mg/kgBB dan ekstrak daun salam 250 mg/kgBB adalah dosis terbaik untuk aktivitas antidiabetes (Hikmah et al, 2016).

Poonam *et al.* (2013) meneliti interaksi glibenklamid dengan ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terkait aktivitas hipoglikemia pada tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ). Efek hipoglikemia yang lebih besar ditemukan pada pemberian kombinasi glibenklamid dengan ekstrak *Allium sativum*. Hal ini menunjukkan adanya interaksi yang sinergis pada kombinasi herbal-obat dalam menurunkan kadar glukosa darah (Poonam et al, 2013). Penelitian Kamble dan Rambhimaiah (2013) terkait dengan aktivitas antidiabetik glibenklamid dan metformin secara tunggal, maupun kombinasi dengan ekstrak kayu manis. Pemberian kombinasi metformin dan ekstrak kayu manis mampu menurunkan kadar glukosa darah, namun tidak signifikan terhadap pemberian metformin tunggal. Sedangkan, pada pemberian kombinasi glibenklamid dan ekstrak kayu manis terdapat perbedaan yang signifikan dengan pemberian glibenklamid tunggal terhadap aktivitas antidiabetik. Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi glibenklamid 5 mg/kgBB dengan ekstrak kayu manis 60 mg/kgBB selama 15 hari memiliki interaksi yang sinergis terhadap penurunan kadar glukosa darah (Kamble dan Rambhimaiah, 2013).

Berdasarkan penelitian (Khurana et al, 2019), dilakukan uji interaksi ekstrak jintan putih (*Cuminum cyminum* L.) dengan glibenklamid untuk melihat aktivitasnya sebagai antidiabetik. Tikus yang diinduksi streptozotocin diberi perlakuan glibenklamid 5 mg/kgBB; ekstrak jintan putih 600 mg/kgBB; dan kombinasi glibenklamid 2,5 mg/kgBB dengan ekstrak jintan putih 600 mg/kgBB. Hasil penelitian didapatkan bahwa pemberian secara kombinasi dapat memberikan perbedaan yang signifikan terhadap efek penurunan kadar glukosa darah lebih dari 45% tanpa mengakibatkan

hipoglikemia. Pada penelitian (Samala dan Veeresham, 2016) terkait pengaruh sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap profil farmakokinetik glibenklamid, menunjukkan bahwa sambiloto dapat mempengaruhi metabolisme glibenklamid melalui aktivitas penghambatan enzim CYP3A4 sehingga mampu meningkatkan kadar obat dalam darah apabila diberikan bersamaan. Aktivitas penghambatan ini juga dimiliki oleh glibenklamid yang mana menghambat enzim pemetabolisme CYP3A4 dan CYP2C9. Penggunaan bersama glibenklamid dengan sambiloto akan sangat meningkatkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah glibenklamid sehingga penggunaannya perlu perhatian khusus untuk menghindari efek yang tidak diinginkan.

Pada penelitian ini terdapat kesamaan dengan penelitian terdahulu yang melakukan penelitian terhadap tanaman salam (*Syzygium polyanthum*) untuk mengetahui efektivitas antidiabetik dan melihat pengaruhnya terhadap glibenklamid. Selain itu, terdapat kesamaan terkait uji interaksi glibenklamid yang dilakukan dengan tanaman herbal lain seperti bawang putih, kayu manis, jintan putih, dan sambiloto. Perbedaan dalam penelitian ini yaitu pada pengaruh ekstrak etanol daun salam terhadap profil farmakokinetika dan aktivitas penurunan kadar glukosa darah glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dimana belum dilakukan penelitian terkait interaksi farmakokinetika ekstrak etanol daun salam dengan glibenklamid.

B. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelainan metabolik yang diketahui dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah dan kelainan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein (PERKENI, 2021). Pada DM, kondisi hiperglikemia dapat disebabkan karena sekresi insulin oleh sel pulau *Langerhans* pankreas berkurang ataupun terjadi karena resistensi insulin. Selain itu, DM dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif yang

menyebabkan terjadinya disfungsi sel melalui berbagai jalur, terutama sel β di pankreas (Abdel-Kader et al, 2019). Penderita DM dapat mengalami gejala klinis berupa polidipsia, poliuria, polifagia, kesemutan, dan penurunan berat badan (Rahmasari, 2019). DM termasuk salah satu penyakit berbahaya yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ, seperti mata, ginjal, dan sistem saraf (Hardianto, 2021).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut (*American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022*), DM diklasifikasikan menjadi empat kelas klinis, yaitu :

1. Diabetes Melitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM)

DM tipe 1 dipengaruhi oleh gangguan autoimun yang mengakibatkan terjadi destruksi sel β . Hal ini memicu terjadinya defisiensi insulin absolut. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kejadian DM tipe 1 antara lain faktor genetik, antibodi, dan lingkungan.

2. Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM)

Pada DM tipe 2 terjadi peningkatan kadar insulin melebihi nilai normal (hiperinsulinemia) akibat resistensi insulin. Oleh karena itu, sel-sel dalam tubuh tidak mampu memberikan respons terhadap hormon insulin. Pada DM tipe 2, defisiensi insulin yang terjadi sifatnya relatif dan tidak absolut.

3. Diabetes Melitus Tipe Lain

Pada DM tipe ini terdapat faktor lain yang memicu terjadinya DM. Beberapa faktor penyebab itu diantaranya diabetes neonatal, fibrosis kistik dan pankreatitis, serta diabetes akibat obat, seperti glukokortikoid, obat-obat

HIV/AIDS, dan kondisi setelah transplantasi organ dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya DM.

4. Diabetes Gestational

Diabetes gestational merupakan diabetes yang terjadi selama masa kehamilan. Umumnya DM gestational akan terdiagnosis pada trimester kedua atau ketiga.

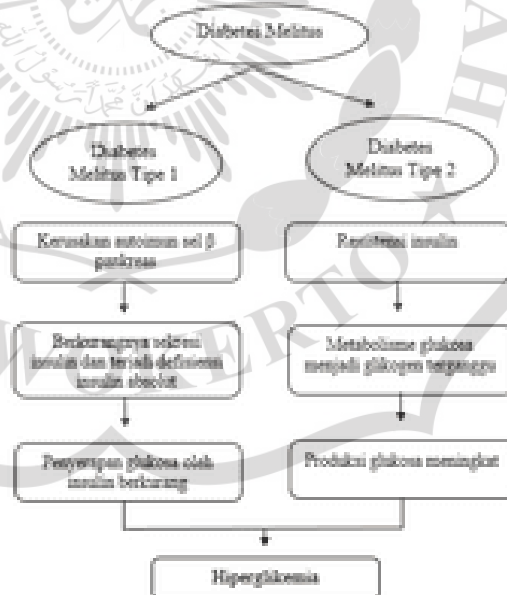
c. Etiologi

DM tipe 1 disebabkan karena terjadi defisiensi insulin absolut akibat gangguan autoimun sel β pankreas. Selain autoimun, juga terjadi karena adanya kelainan pada sekresi insulin akibat penyakit genetik, imunologik, maupun faktor lingkungan (Faida dan Santik, 2020). Penderita DM akan mewarisi suatu gen yang memicu terjadinya DM tipe 1. Faktor lingkungan seperti virus ataupun toksin juga mampu memicu terjadinya proses autoimun yang akan menyebabkan destruksi sel β pankreas.

DM tipe 2 lebih umum terjadi dan disebabkan oleh resistensi insulin akibat kelainan kerja insulin pada jaringan targetnya seperti otot, hati, dan lemak. Beberapa faktor yang memicu DM tipe 2 diantaranya usia ≥ 45 tahun, riwayat keluarga, etnis, obesitas dengan IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, gaya hidup, riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT), hipertensi, dislipidemia, riwayat DM gestational atau riwayat melahirkan dengan bobot bayi >4 kg atau $<2,5$ kg, riwayat penyakit vaskular, adanya *acanthosis nigricans*, dan penyakit *polycystic ovarysindrome* (PCOS). Gaya hidup yang buruk seperti merokok dan mengonsumsi alkohol juga dapat meningkatkan resiko penyakit DM tipe 2. Konsumsi alkohol dapat mengganggu proses metabolisme glukosa di dalam darah sehingga regulasi glukosa akan terganggu dan tekanan darah meningkat (Fatimah, 2015).

d. Patofisiologi

Patofisiologi DM tipe 1 terjadi karena gangguan autoimun sel β pankreas. Sistem kekebalan tubuh akan mensekresi zat yang menyerang sel β pankreas sehingga mengarah pada defisiensi absolut insulin. Proses autoimun dipengaruhi oleh autoantibodi dengan makrofag dan limfosit T terhadap antigen sel β . Amylin yang berfungsi menekan sekresi glukagon, menunda waktu pengosongan lambung, dan menyebabkan rasa kenyang juga mengalami defisiensi pada DM tipe 1 akibat rusaknya sel β pankreas. Hal ini karena produksi *amylin* terjadi bersamaan dengan insulin yang disekresikan oleh sel β pankreas. Akibat sel β yang rusak, maka pasien memerlukan terapi penggantian insulin seumur hidup. DM tipe 1 dapat terjadi pada siapapun tanpa mengenal usia. Gangguan ini dipicu oleh beberapa faktor, antara lain faktor genetik, antibodi, dan lingkungan (Schwinghammer et al, 2021).



Gambar 2. 1 Patofisiologi DM

Patofisiologi DM tipe 2 dapat ditandai oleh beberapa hal yaitu disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin. Disfungsi sel β menyebabkan metabolisme glukosa menjadi glikogen

terganggu sehingga mengalami resistensi insulin (Agustira et al, 2019). Pada kondisi ini, sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Resistensi insulin disebabkan karena kurangnya aktivitas fisik, obesitas, dan penuaan. Pada DM tipe 2, produksi glukosa hepatic mengalami peningkatan sehingga defisiensi insulin hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah, 2015).

e. Manifestasi Klinis

Dalam kasus DM, terdapat manifestasi klinis klasik dan manifestasi klinis umum. Manifestasi klinis klasik meliputi, polifagia, polidipsia, poliuria, serta penurunan berat badan. Sedangkan, gejala klinis umum diantaranya adalah kelelahan, kegelisahan, kesemutan, nyeri, pandangan kabur, disfungsi ereksi, dan pruritus vulva (Widiasari et al, 2021).

Menurut Smeltzer dalam (Rahmasari, 2019), gambaran awal penderita DM salah satunya adalah terjadi penurunan berat badan khususnya DM tipe 2. Namun, hal ini tidak signifikan karena berat badan berlebih juga umum ditemukan pada penderita yang baru terdiagnosis. Pada penderita DM juga dapat muncul beberapa gejala lain diantaranya yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Poliuria merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan pengeluaran urin yang disebabkan karena peningkatan kadar glukosa yang lebih tinggi dari nilai ambang toleransi ginjal untuk reabsorpsi glukosa. Hal ini menyebabkan glukosuria yang mengarah ke diuresis osmotik dan bermanifestasi klinis sebagai poliuria. Polidipsia merupakan kondisi dimana keinginan untuk minum meningkat akibat tingginya kadar glukosa darah yang mengakibatkan sel di seluruh tubuh mengalami dehidrasi berat. Dehidrasi sel terjadi akibat glukosa sulit berdifusi untuk melewati pori-pori membran sel. Sedangkan, polifagia merupakan kondisi peningkatan rasa lapar karena aktivitas kenyang di hipotalamus

menurun. Kelaparan sel terjadi karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel (Rahmasari, 2019).

f. Tatalaksana Diabetes Melitus

Tujuan utama terapi DM adalah untuk mencegah komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular jangka panjang. Selain itu, juga meringankan gejala hiperglikemia, meminimalisir hipoglikemia dan beban pengobatan, serta memperbaiki kualitas hidup (Schwinghammer et al, 2021). Tujuan akhir dari tatalaksana DM adalah menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas DM (PERKENI, 2021).

Dalam penatalaksanaan DM diperlukan perhatian khusus terkait penerapan gaya hidup yang benar dengan personalisasi terapi. Penatalaksanaan DM terbagi menjadi dua yaitu non farmakologi serta farmakologi. Terapi non farmakologi contohnya penerapan pola makan seperti makan makanan rendah kalori, karbohidrat, dan lemak jenuh. Aktivitas fisik juga berkontribusi dalam peningkatan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik, pengurangan resiko kardiovaskular, serta penurunan berat badan. Latihan fisik dilakukan secara teratur selama 30-45 menit sehari dengan total waktu 150 menit dalam seminggu. Pasien maupun keluarga pasien juga perlu diberikan edukasi untuk mendukung perawatan secara mandiri. Misalnya terkait dengan pola makan pasien, aktivitas fisik, perilaku perawatan diri, pemantauan kadar glukosa, penggunaan obat, dan sebagainya (Schwinghammer et al, 2021).

Terapi farmakologi DM dapat menggunakan obat suntik maupun obat oral. Obat suntik yang dimaksud adalah insulin yang umumnya diberikan untuk penderita DM tipe 1. Terapi insulin harus diberikan dengan injeksi subkutan yang dilakukan secara mandiri. Pemberian insulin harus segera dilakukan dan tidak boleh ditunda untuk mengontrol kadar glukosa darah. Insulin memiliki jenis yang berbeda tergantung dari lama kerja insulin.

Jenis-jenis insulin antara lain insulin *rapid acting*, *short acting*, *intermediate acting*, *long acting*, dan *ultra long acting*. Penggunaan jenis insulin ini didasarkan pada kebutuhan pasien (Widiasari et al, 2021).

Pada DM tipe 2 umumnya pasien mengonsumsi obat antidiabetes oral. Antidiabetes oral terdiri dari obat golongan biguanid, sulfonilurea, thiazolidinedione, *alpha-glucosidase inhibitor*, SGLT-2 inhibitor, *dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor*, dan *glucagon-like peptidase (GLP-1) reseptor agonis*. Biguanid merupakan lini pertama DM dengan mekanisme kerjanya meningkatkan sensitivitas insulin. Salah satu obat yang termasuk golongan biguanid adalah metformin yang banyak digunakan sebagai lini pertama terapi DM tipe 2. Sedangkan, lini kedua untuk terapi DM tipe 2 adalah golongan sulfonilurea. Sulfonilurea bekerja pada sel β pulau *Langerhans* dengan menutup kanal K^+ sensitif ATP (KATP) sehingga memicu sekresi insulin. Thiazolidinedione (TZDs) adalah ligan *peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ)* yang bekerja sebagai *sensitizer insulin*. *Alpha-glucosidase inhibitor (AGIs)* adalah golongan obat DM yang bekerja untuk mengurangi penyerapan karbohidrat dengan menghambat proses konversi kompleks polisakarida menjadi monosakarida oleh enzim mukosa usus (Novrianti, 2022).

2. **Tanaman Salam**

a. Definisi

Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* Wight) adalah tanaman tropis yang tumbuh di daerah dengan ketinggian 0-1.500 m di atas permukaan laut dengan curah hujan 3.000-4.000 mm/tahun. Tanaman ini tumbuh pada jenis tanah latosol kehitaman dan memiliki tinggi sekitar 30 m. Daun salam berupa helaian daun tunggal berwarna hijau dengan bentuk jorong memanjang, bertangkai pendek, tepi daun rata, menggulung, ujung daun

runcing, kedua permukaan halus, licin, mengilat, dan pertulangan daun menyirip (KemenKes RI, 2017). Daun salam banyak digunakan sebagai rempah-rempah untuk memberi aroma, warna, ataupun meningkatkan cita rasa makanan (Silalahi, 2017). Tanaman salam memiliki bunga berukuran kecil dan juga memiliki buah berwarna ungu kehitaman apabila sudah matang. Saat ini tanaman salam belum banyak dibudidayakan oleh masyarakat, tetapi umumnya tanaman ini tumbuh dengan sendirinya dan tanpa pemeliharaan (Sanjiwani dan I Wayan Sudiarsa, 2021).



Gambar 2. 2 Daun Salam

b. **Klasifikasi Tanaman**

Tanaman salam memiliki taksonomi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Rosidae
Ordo	: Myrtales
Famili	: Myrtaceae
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight.) Walp.

c. Morfologi Tanaman

Tanaman salam memiliki tinggi mencapai 30 m dengan akar tunggang. Kulit batang salam berwarna coklat abu-abu, bersisik atau pecah, dengan batang yang berdiameter sekitar 60 cm. Tanaman salam memiliki daun tunggal yang letaknya berhadapan (opposite), bentuk jorong memanjang (oblong elliptical), pangkal dan ujung daun runcing (acute), permukaan daun licin (glabrous), warna daun hijau, serta bertangkai pendek dengan ukuran 12 mm (Putra, 2015).

Bunga salam berbentuk bunga majemuk (penicle) yang muncul di ketiak daun (axilaris) atau bagian bawah daun, berupa bunga sesil, biseksual, beraroma, dan berwarna putih. Kelopak bunga (koliks) memiliki bentuk seperti mangkuk dengan 4 lobus persisten dan panjang 4 mm, mahkota bunga (petal) berjumlah 4 helai berwarna putih. Benang sari (stamen) berukuran sekitar 3 mm yang terdiri dari 4 kelompok dengan warna orange-kuning. Buah salam memiliki warna merah hingga ungu kehitaman yang mirip seperti buah berry, berdiameter hingga 12 mm, dan hanya memiliki 1 biji (Silalahi, 2017).

d. Kandungan Tanaman

Daun salam mengandung senyawa aktif diantaranya flavonoid, triterpenoid, saponin, eugenol, tanin, dan sitral yang berpotensi terhadap aktivitas antidiabetes (Linda et al, 2020). Dalam penelitian Dewijanti (2019) ditemukan bahwa ekstrak daun salam memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, fenolik, saponin, terpenoid, sitral, serta minyak atsiri (Rissa, 2022). Flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antihiperlikemia karena perannya sebagai antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas penyebab rusaknya sel β pankreas. Selain itu, dengan adanya flavonoid kerusakan sel β pankreas akan terhambat sehingga sel β yang tersisa tetap berfungsi. Oleh karena itu, regenerasi sel β pankreas

dimungkinkan dapat terjadi karena adanya antioksidan (Sinata et al, 2023).

Analisis fitokimia ekstrak daun salam menunjukkan terdapat beberapa senyawa antara lain, flavonoid, fenolik, terpenoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Senyawa flavonoid, fenolik, terpenoid, tanin, dan saponin memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang menangkap radikal bebas dan menurunkan terjadinya stres oksidatif. Senyawa alkaloid dan saponin bekerja dengan memberikan stimulasi sel β untuk mensekresikan insulin. Senyawa triterpenoid bekerja dengan meniru kerja insulin sehingga mampu meningkatkan penyerapan glukosa dan bertindak sebagai insulin sensitizer (Liem et al, 2015).

Flavonoid merupakan kandungan utama dalam daun salam. Flavonoid termasuk senyawa polifenol dengan berbagai aktivitas diantaranya antivirus, antidiare, antiplatelet, antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, dan antialergik. Dalam daun salam terdapat kandungan flavonoid kuersetin dan fluoretin (Novira dan Febrina, 2018). Kuersetin secara farmakologis telah dilaporkan mampu mengatasi gangguan metabolisme dan inflamasi. Kuersetin mampu menghambat α -glukosidase usus dan α -amilase pankreas, mengurangi hidrolisis pati, memperlambat perkembangan hiperglikemia postprandial, serta menurunkan stres oksidatif yang terjadi. Kuersetin juga mampu menurunkan berat badan, sehingga dapat mengatasi obesitas pada penderita DM, terutama yang mengonsumsi glibenklamid karena efek samping glibenklamid yaitu meningkatkan berat badan. Secara umum, kuersetin juga meregenerasi pulau *Langerhans* dan meningkatkan sekresi insulin pada tikus diabetes (Ansari et al, 2022).

3. Aloksan

Aloksan merupakan diabetogenik yang banyak digunakan untuk penelitian. Dosis aloksan yang umum digunakan yaitu 150 mg/kgBB

dengan pemberian secara intraperitoneal (i.p.). Aloksan dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia dalam waktu cepat yaitu sekitar 2-3 hari setelah induksi (Hikmah et al, 2016). Aloksan dikenal sebagai senyawa diabetogenik karena mampu menghasilkan radikal hidroksil dan mengganggu mobilitas ion K^+ sehingga terjadi kerusakan sel β pankreas. Hal ini menyebabkan produksi insulin berkurang dan terjadi resistensi insulin (Liem et al, 2015).

4. Glibenklamid

Sulfonilurea merupakan antidiabetika oral yang banyak digunakan karena harganya yang murah. Berdasarkan generasinya, terdapat sulfonilurea generasi pertama dan sulfonilurea generasi kedua. Potensi efek terapi, penempelan pada protein serum, dan potensi efek samping merupakan dasar penggolongan dari sulfonilurea (Costello et al, 2023). Glibenklamid adalah golongan sulfonilurea berasal dari generasi kedua yang memiliki aktivitas hipoglikemia lebih tinggi dibandingkan sulfonilurea dari generasi pertama. Obat glibenklamid bekerja dengan menghambat kanal Kalium sensitif ATP (KATP) sehingga kadar kalium menurun dan membran sel β mengalami depolarisasi. Depolarisasi inilah yang menyebabkan terbukanya kanal ion Ca^{2+} sehingga memicu terjadinya sekresi insulin (Widyastuti et al, 2022).

Metabolisme glibenklamid terjadi di hati dan diekskresikan melalui urin sebanyak 25%, sedangkan sisanya diekskresikan melalui empedu dan tinja. Penggunaan glibenklamid dalam jangka waktu panjang mampu membantu proses pertumbuhan sel β pankreas baru (Dewi et al, 2013). Namun, keamanan dan penggunaan dari obat ini perlu lebih diperhatikan, karena adanya risiko hipoglikemia, penambahan berat badan sekitar 1-2 kg, dan risiko kardiovaskular (Schwinghammer et al, 2021).

5. Interaksi Herbal-Obat

Penggunaan obat secara bersamaan dapat menimbulkan terjadinya interaksi obat. Konsumsi bersamaan obat herbal dengan obat

konvensional mampu meningkatkan interaksi herbal-obat yang mempengaruhi efek farmakologi dan toksikologi. Interaksi tersebut akan menyebabkan peningkatan atau penurunan efek farmakologi ataupun efek sampingnya (Gupta et al, 2017). Interaksi ini dikarakterisasikan menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika (Putri dan Rusdiana, 2016). Interaksi farmakokinetika dapat terjadi apabila suatu obat mempengaruhi mekanisme farmakokinetika meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) dari obat lain yang digunakan secara bersamaan. Sedangkan, interaksi farmakodinamik dapat terjadi pada kedua obat yang memiliki aktivitas farmakologi sama, baik sinergis atau aditif, maupun antagonis (Agustin, 2020). Interaksi herbal-obat tidak hanya memberikan efek yang menguntungkan seperti efek sinergis maupun aditif, tetapi juga dapat memberikan efek yang merugikan termasuk efek antagonis dimana terjadi penurunan aktivitas salah satu obat (Sundhani et al, 2020).

Interaksi farmakokinetika dapat menyebabkan adanya perubahan konsentrasi obat dalam serum darah sehingga akan mempengaruhi efek farmakologinya. Hal ini mungkin disebabkan terjadinya induksi atau inhibisi enzim pemetabolisme obat di hati dan usus. Sitokrom P450 (CYP) merupakan enzim pemetabolisme obat yang paling banyak terlibat dalam interaksi farmakokinetika. Enzim sitokrom P450 (CYP) berperan penting dalam metabolisme fase I yang meliputi reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Sebanyak 70-80% obat yang beredar saat ini dimetabolisme oleh enzim CYP. Enzim CYP dapat diekspresikan di sejumlah organ dan sebagian besar isoenzim CYP diekspresikan di hati. Pada metabolisme fase II terjadi proses perubahan metabolit obat menjadi senyawa yang lebih larut dalam air sehingga akan lebih mudah dieliminasi oleh ginjal (Handayani, 2015).

Interaksi herbal-obat dapat terjadi apabila salah satu obat yang dikonsumsi secara bersamaan mampu mempengaruhi ekspresi enzim pemetabolisme obat yang lain. Induksi atau inhibisi enzim CYP dari

penggunaan herbal dengan obat sintetik secara bersamaan mampu menyebabkan interaksi farmakokinetika yang berpotensi menyebabkan kegagalan terapi. Namun, modulasi enzim pemetabolisme obat oleh herbal juga dapat menjadi strategi dalam peningkatan khasiat dan keamanan obat (Cho dan Yoon, 2015). Salah satu obat yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 adalah glibenklamid dengan pemetabolisme utamanya yaitu CYP3A4 dan CYP2C9 (Sundhani et al, 2020).

6. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) adalah suatu instrumen dalam kimia analisis untuk prosedur pemisahan berbagai komponen analit dalam suatu campuran baik secara kualitatif maupun kuantitatif, serta untuk pemurnian senyawa. HPLC digunakan juga dalam proses pengembangan obat dan metode analisis obat (Chawla dan Ranjan, 2016). Dalam analisis obat menggunakan HPLC sampel yang digunakan dapat berbentuk bulk atau sediaan farmasetik maupun dalam cairan biologis. Metode HPLC memiliki kelebihan dimana metodenya tidak destruktif, cocok untuk sampel yang tidak mudah menguap, dan tidak stabil dalam suhu tinggi. Selain itu, keunggulan HPLC lainnya adalah memiliki spesifitas dan sensitivitas tinggi (Chrisant Bethary, 2022). HPLC terdiri dari beberapa bagian utama, diantaranya yaitu:

a. Wadah Fase Gerak

Wadah fase gerak harus bersih dan tidak lembab. Wadah ini dapat menampung 1-2 liter fase gerak (Chrisant Bethary, 2022).

b. Fase Gerak

Fase gerak adalah salah satu komponen yang mempengaruhi pemisahan dan dapat berupa campuran pelarut dengan polaritas tertentu. Fase gerak harus inert dengan wadah, murni, mampu melarutkan sampel, cocok terhadap detektor, dan viskositas rendah (Kurniawati, 2016).

c. Pompa

Dalam proses pemindahan fase gerak melalui kolom digunakan pompa HPLC. Pompa harus inert dengan fase gerak, konsisten, dapat direproduksi, dan bebas *noise*. Tekanan yang diberikan harus mencapai 5000 psi agar fase gerak dapat mengalir dengan kecepatan alir hingga 3 mL/menit (Kurniawati, 2016).

d. Injektor

Injektor berfungsi untuk memasukkan sampel ke dalam fase gerak dalam kolom sehingga sampel akan bercampur dengan fase gerak dan akan terpisah dengan adanya tekanan (Kurniawati, 2016).

e. Kolom

Kolom digunakan sebagai fase diam dalam HPLC dimana fase gerak dan sampel akan bergerak melalui kolom sehingga pemilihan kolom dapat mempengaruhi keberhasilan analisis (Chrisant Bethary, 2022).

f. Fase diam

Fase diam dapat berupa fase normal maupun fase terbalik. Fase diam dapat berupa silika yang tidak dimodifikasi, silika yang dimodifikasi, divinilbenzena, ataupun polimer stirena. Oktadesil silika (ODS) atau silika C₁₈ merupakan fase diam yang umum digunakan dalam fase terbalik. ODS mampu melakukan pemisahan analit sampel berdasarkan kepolaran yang berbeda (Chrisant Bethary, 2022).

g. Detektor

Dalam analisis kualitatif, detektor berfungsi untuk mendeteksi analit dalam kolom. Sedangkan, dalam analisis kuantitatif detektor dapat digunakan untuk menghitung kadar dari analit yang terdeteksi. Dalam HPLC terdapat beberapa detektor yang sering digunakan, yaitu detektor spektrofotometer UV-VIS, *photodiode-array* (PDA), fluoresensi, elektrokimia, dan indeks bias (Chrisant Bethary, 2022).

h. Komputer, Integrator, atau *Recorder*

Alat ini berfungsi untuk menampilkan hasil deteksi dari detektor dan akan mengubahnya menjadi kromatogram yang merupakan hasil akhir dari analisis HPLC. Kromatogram ini akan dianalisis untuk mendapatkan hasil atau kesimpulan dari penelitian. Oleh karena itu, komputer harus dipastikan terhubung ke detektor terlebih dahulu sebelum analisis (Chrisant Bethary, 2022).

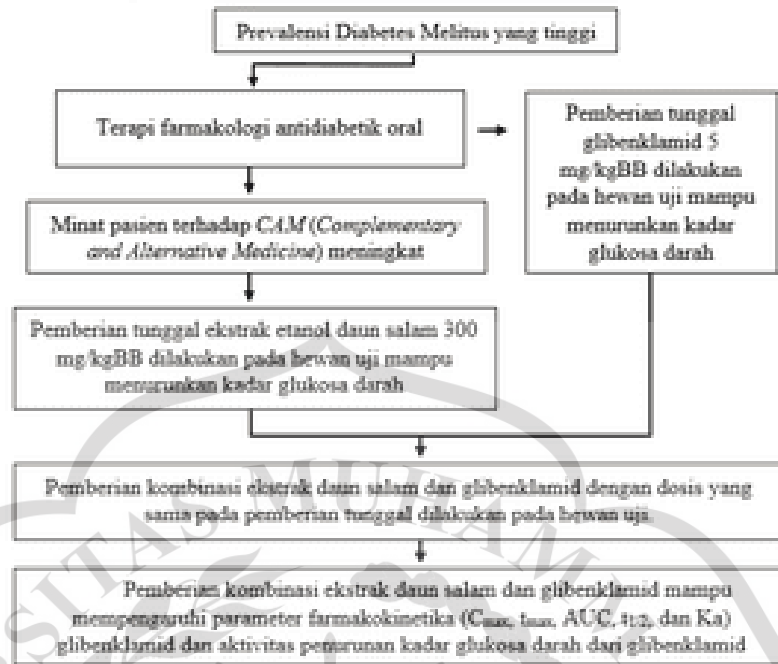
7. Analisis Glibenklamid menggunakan HPLC

Analisis glibenklamid dalam cairan biologis dilakukan menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Beberapa penelitian terkait analisis glibenklamid diantaranya sebagai berikut :

Tabel 2. 1 Penelitian Analisis Glibenklamid Menggunakan HPLC

Matriks	Sistem	Pustaka
Spiked plasma	<ul style="list-style-type: none">• Fase diam : Luna Phenomenex C18 (250 x 4,60 mm, 5 mikron)• Fase gerak : Asetonitril : 0,01 M Na₂HPO₄, pH 7±0,1 (34:66 v/v)• Kecepatan alir : 1 mL/menit• Detektor : UV detector (229 nm)	(Khasanah et al, 2018)
Plasma darah tikus	<ul style="list-style-type: none">• Fase diam : kolom C18 (250 x 4,60 mm, 5 mikron)• Fase gerak : Metanol : aqueous (80:20)• Laju alir : 1 mL/menit• Detektor : UV detector (280 dan 305 nm)	(Ahmadi et al, 2013)

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Kerangka Penelitian

D. Hipotesis

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