

## BAB 1 PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Angka kejadian diabetes melitus terus meningkat secara signifikan setiap tahunnya dan tercatat sebagai penyebab kematian tertinggi di dunia. Menurut *International Diabetic Federation (IDF)* tahun 2021, terdapat 537 juta orang di seluruh dunia yang menderita penyakit diabetes melitus dan pada tahun 2045 diperkirakan jumlahnya akan meningkat 46% menjadi 783 juta orang. Menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Indonesia berada pada peringkat ketujuh dari sepuluh negara di dunia dengan penderita diabetes terbanyak yaitu 10,7 juta. Diabetes Melitus adalah suatu keadaan meningkatnya kadar glukosa di dalam darah atau hiperglikemia yang berkaitan dengan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein secara kronis (Schwinghammer *et al.*, 2021). Penderita diabetes mengalami gangguan metabolisme yang disebabkan oleh pankreas yang tidak dapat melepaskan hormon insulin atau ketika tubuh tidak dapat merespon hormon tersebut dengan baik sehingga mengganggu proses penyerapan gula oleh tubuh. Insulin adalah hormon berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah dalam tubuh supaya tetap optimal (Radiansah *et al.*, 2013)

Penggunaan obat antidiabetik oral masih umum digunakan di Indonesia salah satunya adalah golongan obat sulfonilurea. Sulfonilurea merupakan obat antidiabetik oral yang direkomendasikan sebagai pengobatan *second line* pada penderita diabetes khususnya diabetes melitus tipe II (Douros *et al.*, 2018). Sulfonilurea generasi II merupakan obat antidiabetik oral yang saat ini banyak digunakan salah satunya glibenklamid. Mekanisme aksi glibenklamid untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan mendorong pelepasan insulin pada sel  $\beta$  pankreas melalui penutupan kanal kalium ( $K^+$ ) yang sensitif pada ATP kemudian terjadi depolarisasi yang menyebabkan membukanya kanal ion  $Ca^{2+}$  sehingga ion  $Ca^{2+}$  akan masuk ke dalam sel  $\beta$  yang akan menstimulasi sel insulin (Sola *et al.*, 2015). Glibenklamid merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan di puskesmas untuk terapi

diabetes sebanyak 71,88% dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari (Wijaya *et al.*, 2015).

Terapi tambahan yang digunakan pasien diabetes melitus selain menggunakan obat antidiabetik oral adalah menggunakan pengobatan obat tradisional atau *Complementary and Alternative Medicine* (CAM). Penggunaan CAM sebagai terapi non-konvensional untuk mengatasi penyakit diabetes melitus secara global semakin melonjak seperti di negara China, India, Malaysia, Jepang, dan Indonesia (Sundhani *et al.*, 2020). Penelitian yang telah dilakukan oleh Gupta *et al.*, 2017 menunjukkan bahwa hingga 72,8% penderita diabetes di dunia menggunakan obat herbal, suplemen makanan, serta terapi komplementer dan alternatif (CAM) lainnya, sebagai pengobatan tambahan, bukan sebagai pengganti pengobatan konvensional untuk mengobati diabetes (Gupta *et al.*, 2017).

Interaksi Obat Herbal atau *Herb Drug Interactions* (HDIs) merupakan terapi klinis dari pengobatan yang mempengaruhi parameter farmakokinetika atau farmakodinamik obat dalam tubuh yang menyebabkan perubahan efek farmakologis dan/atau kegagalan terapi atau toksisitas. Penggunaan obat herbal bersamaan dengan obat antidiabetik oral dalam terapi diabetes melitus dapat menimbulkan interaksi obat pada fase farmakodinamik yang berkaitan dengan aktivitas farmakologi maupun pada fase farmakokinetika berkaitan dengan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) yang mempengaruhi keberhasilan terapi (Gupta *et al.*, 2017). Interaksi pada saat absorpsi dapat terjadi karena dipengaruhi oleh sistem saluran cerna, glibenklamid memiliki penyerapan yang baik di saluran pencernaan yang salah satunya dipengaruhi oleh waktu pengosongan lambung yang tertunda dapat memperlambat penyerapan glukosa usus juga berkontribusi terhadap sifat antidiabetesnya. (Choudhury *et al.*, 2018). Pada fase distribusi interaksi obat dipengaruhi karena adanya ikatan protein, glibenklamid terikat pada protein plasma sehingga memungkinkan terjadinya interaksi pada fase distribusi. Fase metabolisme merupakan jalur umum yang digunakan untuk melihat HDI secara farmakokinetika adalah melalui sistem enzim metabolik hati, khususnya pada anggota isoenzim sitokrom P450

(CYP450). Banyak obat antidiabetik merupakan substrat isoenzim CYP450 salah satunya glibenklamid. Glibenklamid di metabolisme oleh hati terutama pada CYP3A4 dan CYP2C9 (Fasinu *et al.*, 2013). Pada fase ekskresi glibenklamid sebagian besar dilakukan melalui empedu dan diekskresikan bersama *urine*.

Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai antidiabetik adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.). Berdasarkan uji skrining fitokimia yang dilakukan oleh (Pratama Putra *et al.*, 2016) kandungan senyawa kimia yang dimiliki daun kelor meliputi alkaloid, fenolat, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan steroid. Potensi adanya aktivitas antidiabetik pada daun kelor adalah tingginya kandungan senyawa flavonoid berupa kuersetin sekitar 384,61 mg/100 g yang mampu menstimulasi kompleks *AMP-activated protein kinase* (AMPK) untuk memperbaiki kerusakan oksidatif dan meningkatkan absorpsi glukosa pada hewan uji tikus (Bhagawan *et al.*, 2017; Bule *et al.*, 2019; Dewiyeti dan Hidayat, 2015).

Berdasarkan penelitian terdahulu terkait HDIs telah dilaporkan bahwa kurkumin yang terkandung dalam tanaman *Curcuma longa* memiliki aktivitas antidiabetes dengan pemberian bersama glibenklamid yang menunjukkan terjadi peningkatan profil farmakokinetika pada *Area Under Curve* (AUC) ( $87.86 \pm 1.94 \mu\text{g/mL/h}$ ); waktu paruh ( $T_{1/2}$ ) ( $18.80 \pm 0.83 \text{ jam}$ ); MRT ( $1.84 \pm 0.05 \text{ jam}$ ); dan  $V_{dss}$  ( $1.82 \pm 0.01 \text{ L/kg}$ ) yang disebabkan oleh efek penghambatan kurkumin terhadap CYP3A4 di usus dan hati, sehingga menurunkan metabolisme glibenklamid (Sakunthala Devi *et al.*, 2015). Pada penelitian yang dilakukan (Fantoukh *et al.*, 2019) mengatakan bahwa ekstrak air dan metanol daun kelor memiliki efek dalam penghambatan pada enzim sitokrom P450 yang memetabolisme obat utama yaitu CYP3A4 yang memiliki nilai  $IC_{50} = 52,5 \pm 2,5 \mu\text{g/ml}$ . Pada penelitian lain yang dilakukan oleh (Ogundipe *et al.*, 2022) secara *in-vitro* menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kelor telah tervalidasi sebagai penghambat  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -lipase. Tetapi hingga saat ini belum ada penelitian terkait interaksi farmakokinetika antara daun kelor dan glibenklamid. Pertimbangan pemilihan glibenklamid daripada metformin sebagai *first line* karena penggunaan glibenklamid dapat

mempengaruhi semua fase farmakokinetik ADME sedangkan pada metformin setelah penyerapan, tidak terikat dalam protein plasma (distribusi), tidak dimetabolisme, dan tidak disekresi ke empedu tetapi diekskresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif dalam bentuk urin sehingga penggunaan metformin diperkirakan tidak terlibat dalam banyak interaksi obat tidak seperti halnya glibenklamid yang secara keseluruhan mempengaruhi sistem ADME (Hanke *et al.*, 2020; Pakkir Maideen *et al.*, 2017). Berdasarkan hal tersebut penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki interaksi antara penggunaan ekstrak etanol daun kelor dengan obat glibenklamid.

#### **B. Perumusan Masalah**

Rumusan masalah yang dapat diambil berdasarkan uraian latar belakang di atas adalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun kelor bersama glibenklamid dapat mempengaruhi aktivitas penurunan gula darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?
2. Apakah kombinasi pemberian ekstrak etanol daun kelor dengan glibenklamid dapat mempengaruhi konsentrasi obat di dalam darah dan parameter farmakokinetika glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kelor bersama glibenklamid terhadap aktivitas penurunan glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol daun kelor dan glibenklamid terhadap konsentrasi obat di dalam darah dan parameter farmakokinetika glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diberikan dari hasil penelitian adalah sebagai berikut :

1. Bagi peneliti  
Mengembangkan dan mengaplikasikan ilmu kefarmasian terkait interaksi obat herbal khususnya terkait hubungan interaksi farmakokinetika ekstrak etanol daun kelor dengan glibenklamid untuk antidiabetes.
2. Bagi Institusi Pendidikan  
Menambah literatur serta informasi tentang hubungan interaksi farmakokinetika ekstrak etanol daun kelor dengan glibenklamid untuk antidiabetes.
3. Bagi Masyarakat Umum  
Memberi pengetahuan dan informasi terkait hubungan interaksi farmakokinetika ekstrak etanol daun kelor dengan glibenklamid untuk antidiabetes.
4. Bagi Tenaga Kesehatan  
Memberi pengetahuan dan informasi terkait pertimbangan pemberian terapi kombinasi daun kelor dengan glibenklamid pada pasien diabetes.

