

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Waruwu *et al.*, (2022) telah melakukan penelitian secara klinik di wilayah Puskesmas Tanjung Morawa kepada penderita diabetes melitus tipe II yang diberi rebusan daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) untuk mengetahui pengaruh kadar glukosa dalam darah terhadap 30 responden. Hasil penelitian mengatakan bahwa rebusan daun kelor secara signifikan mampu menurunkan kadar gula darah karena pasien yang sebelum meminum rebusan daun kelor mayoritas memiliki nilai kadar gula darah  $>230$  mg/dl dan setelah mengkonsumsi rebusan daun kelor mengalami penurunan kadar gula darah dengan mayoritas ialah 170-179 mg/dl (Waruwu *et al.*, 2022).

Toby *et al.*, (2020) melakukan penelitian secara *in-vivo* dengan metode desain penelitian desain *true experimental-randomized pretest and posttest with control group* pada penurunan aktivitas antidiabetes yang diberi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) pada hewan uji tikus putih (*Sprague Dawley*) yang diinduksi aloksan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak yang beragam yaitu 250 mg/KgBB, 450 mg/KgBB, dan 600 mg/KgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah setelah pemberian hari ke 12-16. Semua dosis ekstrak daun kelor memberikan hasil nilai probabilitas  $<0,05$  yang menunjukkan adanya pengaruh penurunan kadar gula darah yang bermakna, sehingga dapat dikatakan ekstrak daun kelor memiliki aktifitas antidiabetik (Toby *et al.*, 2020).

Ogundipe *et al.*, (2022) melakukan penelitian secara *in-vitro* dengan metode inhibitor  $\alpha$ -Amilase dan  $\alpha$ -Lipase pada ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) untuk mengetahui aktivitasnya sebagai antidiabetes. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan ekstrak daun kelor tervalidasi mampu menghambat  $\alpha$ -Amilase dan  $\alpha$ -Lipase untuk mengobati diabetes dan mencegah terjadinya obesitas. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa Ekstrak *Moringa oleifera* Lam. memiliki efek penghambatan yang bergantung pada konsentrasi pada enzim  $\alpha$ -lipase dimana masing-masing nilai konsentrasi hambat (IC<sub>50</sub>) terhadap aktivitas lipase dan amilase ekstrak adalah sebesar 1,0877 mg/ml dan 0,1802 mg/ml. Pada

penelitian ini juga mengatakan bahwa senyawa bioaktif yang dapat berperan dalam antidiabetes adalah fenol, flavonoid, saponin, dan tanin yang bertanggung jawab atas potensi radikalnya (Ogundipe *et al.*, 2022).

Fantoukh *et al.*, (2019) telah melakukan penelitian terkait Isolasi, sintesis, dan potensi adanya interaksi metabolit sekunder yang bersumber dari daun tanaman ajaib (*Moringa oleifera* Lam.) dengan isoenzim CYP3A4 dan CYP2D6. Berdasarkan hasil penelitiannya yang dilakukan secara *in-vitro* mengatakan bahwa ekstrak air dan methanol daun kelor memiliki efek dalam penghambatan pada enzim sitokrom P450 yang memetabolisme obat utama yaitu CYP3A4 yang memiliki nilai  $IC_{50} = 52,5 \pm 2,5 \mu\text{g/ml}$  (Fantoukh *et al.*, 2019).

Abdel-Kader *et al.*, (2019) telah melakukan penelitian terkait Interaksi obat herbal pengaruh pemberian ekstrak daun zaitun dengan glibenklamid terhadap aktivitas antidiabetik. Berdasarkan hasil penelitian menyatakan bahwa pemberian kombinasi ekstrak daun zaitun dengan dosis 500 mg/KgBB dan glibenklamid 5 mg/KgBB mampu meningkatkan efek antidiabetik yang ditunjukkan oleh penurunan kadar glukosa ( $13,6 \pm 0,35 \text{ mg/dL}$  dan  $6,1 \pm 0,29\%$ ) serta adanya peningkatan parameter hispatologi pankreas. Selain itu, pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak zaitun dan glyburide dapat menyebabkan interaksi obat melalui modulasi resptor insulin (INR), transporter glukosa 2 (Slc2a2), dan ekspresi gen *peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$*  (PPAR-  $\alpha$ ) di hati tikus diabetes (Abdel-Kader *et al.*, 2019).

Nuralih *et al.*, (2019) telah melakukan penelitian terkait interaksi obat herbal pengaruh pemberian ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) dengan glibenklamid terhadap ekspresi gen CYP3A4 kultur sel HepG2. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa adanya peningkatan ekspresi gen CYP3A4 antara ekstrak daun murbei dengan kombinasi terhadap kadar obat dalam plasma adalah berbanding terbalik yang mana semakin meningkat enzim yang diproduksi dan aktivitas metabolisme maka kadar obat dalam plasma semakin sedikit. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa teradapat interaksi antara pemberian kombinasi ekstrak daun murbei dan glibenklamid yang dapat

menyebabkan kenaikan kadar plasma glibenklamid dalam darah hal ini juga berpengaruh pada efek samping yang ditimbulkan yaitu efek hipoglikemik (Nuralih *et al.*, 2019).

Idakwoji *et al.*, (2015) telah melakukan penelitian terkait pemberian bersama ekstrak daun kelor dan metformin untuk meningkatkan kadar glukosa, lipid, dan protein pada tikus wistar diabetes. Berdasarkan hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa ekstrak dan metformin menunjukkan aktivitas anti hiperglikemik aditif yang disebabkan oleh regenerasi sel yang menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Pada hasil penelitian ini juga mengatakan aktivitas anti diabetes dengan pemberian bersama metformin dan *Moringa oleifera* Lam. secara signifikan lebih tinggi dibandingkan obat atau ekstrak yang diberikan sendiri (Idakwoji *et al.*, 2015).

Penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian terdahulu melakukan penelitian terhadap tanaman kelor (*Moringa oleifera* Lam.) untuk mengetahui aktivitasnya dalam menurunkan kadar gula darah dan melihat pengaruhnya terhadap obat komplementer antidiabetes. Sedangkan perbedaan pada penelitian ini dengan penelitian terdahulu yaitu pada penentuan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kelor dengan parameter farmakokinetik glibenklamid.

## **B. Landasan Teori**

### **1. Diabetes Melitus**

#### **a. Definisi**

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang di disebabkan karena tingginya kadar gula darah dalam tubuh yang disebabkan oleh pankreas yang tidak dapat melepaskan hormon insulin atau ketika tubuh tidak dapat merespon hormon tersebut dengan baik akibat berkurangnya massa dan atau fungsi dari sel beta pankreas yang ditandai gejala yang khas yaitu buang air terus menerus (Bilous dan Donnelly, 2014). Insulin adalah hormon yang mengatur kadar gula dalam aliran darah yang disekresikan oleh sel-sel beta pankreas di Langerhans (Radiansah *et al.*, 2013). Penyakit tidak menular yang paling signifikan

secara global serta penyumbang utama kualitas hidup yang lebih buruk adalah diabetes melitus (Tamornpark *et al.*, 2022).

Diabetes Melitus (DM) dikenal sebagai *silent killer* atau pembunuh senyap yang timbul tanpa adanya keluhan dan ketika diketahui sudah berada pada tahap yang serius yang ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi nilai normal yaitu  $\geq 200$  mg/dl (Gula Darah Sewaktu/GDS) dan  $\geq 126$  mg/dl (Gula Darah Puasa/GDP) (Kemenkes RI, 2018). Penyakit Diabetes ini merupakan penyakit yang berbahaya, jika tidak ditangani dalam jangka waktu lama maka berdampak pada kerusakan organ atau komplikasi yang dapat menyerang hampir seluruh sistem tubuh manusia. Hiperglikemia dengan kondisi kronik dalam jangka waktu yang lama menyebabkan perburukan fungsi organ tubuh terutama ginjal, mata, saraf, pembuluh darah, dan jantung (Saputra *et al.*, 2020).

#### b. Etologi dan Klasifikasi Diabetes Melitus

Penyakit diabetes dapat digolongkan menjadi 4 jenis yang masing-masing dapat diobati dengan cara tersendiri yaitu :

1. Diabetes melitus tipe I (DM tipe I) disebabkan oleh adanya reaksi autoimun karena rusaknya sel beta pankreas penghasil insulin pada pulau-pulau Langerhans. Infeksi tubuh merupakan pemicu utama terjadinya reaksi autoimunitas. Pada anak-anak dan remaja resiko terkena DM tipe I lebih tinggi karena tingkat kerusakan sel beta yang cepat dan rentan mengalami ketoasidosis namun DM tipe I juga bisa menyerang orang dewasa meskipun serangnya lebih lambat. Suntik insulin adalah pengobatan yang dibutuhkan oleh pasien DM tipe I untuk mempertahankan kadar gula darahnya (Febrinasari *et al.*, 2020).
2. Diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe II), terjadi karena sel-sel dalam tubuh tidak dapat merespon insulin dengan normal (resistensi insulin) atau berkurangnya kepekaan terhadap insulin. Pada DM tipe II insulin tetap dihasilkan oleh pankreas dengan kadar yang lebih rendah dari normal atau dalam batas normal (Perkeni, 2021).

3. Diabetes Melitus Gestasional (GDM) adalah meningkatnya kadar gula darah akibat gangguan metabolisme selama masa kehamilan yang bersifat sementara. Pada sebagian besar wanita hamil (4-5%) yang mengalami GDM yang sebelumnya tidak mengalami diabetes dan akan terdeteksi pada trimester tiga kehamilan (Perkeni, 2021).
4. Diabetes Melitus tipe Lain, merupakan diabetes yang diakibatkan gangguan endokrin atau sindrom tertentu yang menimbulkan efek hiperglikemia. Terdapat beberapa faktor penyebab terjadinya diabetes tipe ini yaitu penyakit bawaan fungsi sel beta, penyakit bawaan kerja insulin, gangguan eksokrin pankreas, obat atau zat kimia, infeksi, dan sindrom lain yang berhubungan dengan penyakit DM (Perkeni, 2021).

c. Patofisiologi

Tubuh memerlukan bahan makanan sebagai sumber energi, untuk mengubah bahan makanan menjadi sumber energi diperlukan adanya proses metabolisme. Terjadinya peningkatan kadar gula darah erat sekali kaitannya dengan bahan makanan yang dikonsumsi. Makanan yang masuk ke dalam tubuh akan diproses di saluran gastrointestinal yang akan dimetabolisme menjadi produk akhir berupa glukosa. Glukosa tersebut akan diedarkan keseluruh bagian sel tubuh dengan bantuan insulin untuk menghasilkan energi (Masriadi, 2016).

Insulin akan disekresikan oleh sel beta pankreas akan mengedarkan glukosa ke dalam sel tubuh. Banyaknya Insulin yang dihasilkan oleh pankreas bergantung pada banyaknya glukosa di dalam tubuh. Semakin tinggi kadar glukosa dalam darah maka insulin yang dihasilkan juga akan semakin banyak. Selama insulin masih dihasilkan dengan normal, maka glukosa yang berada didalam darah akan dibawa oleh insulin masuk ke sel untuk menghasilkan energi bagi tubuh (Masriadi, 2016).

Pada penderita diabetes melitus tipe 1 utamanya diakibatkan oleh defisiensi insulin atau kekurangan insulin. Defisiensi insulin terjadi karena adanya kelainan reaksi autoimun yang menyerang sel

beta pankreas sebagai penghasil insulin. Kurangnya sekresi hormon insulin menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah, sehingga penderita DM Tipe 1 memiliki ketergantungan pada penggunaan insulin eksternal setiap harinya untuk bertahan hidup (International Diabetes Federation, 2021).

Pada penderita diabetes melitus tipe II utamanya disebabkan oleh kelainan pelepasan insulin pada sel  $\beta$  pankreas dan terjadinya resistensi insulin yang diakibatkan adanya gangguan fungsi umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin yang menyebabkan kadar glukosa darah tinggi. Lazimnya patofisiologi DM tipe 2 dipengaruhi oleh beberapa keadaan yaitu faktor genetik, obesitas, aktivitas fisik yang rendah, pola makan tidak sehat (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

#### d. Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis diabetes melitus secara umum menurut (Perkeni, 2021) :

1. *Poliuria* (Buang air kecil berlebihan)

*Poliuria* adalah kondisi meningkatnya volume air kemih akibat tingginya kadar glukosa dalam darah.

2. *Polidipsia* (Rasa ingin minum terus menerus/haus)

*Polidipsia* adalah kondisi rasa ingin minum terus menerus yang muncul karena terlalu banyak cairan yang dikeluarkan sehingga tubuh merangsang peningkatan asupan cairan.

3. *Polifagia* (Peningkatan rasa makan)

*Polifagia* adalah kondisi rasa cepat lapar yang diakibatkan cadangan glukosa di dalam tubuh habis meskipun kadar gula darah tinggi.

4. Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan terjadi karena tubuh menggunakan cadangan lemak sebagai cadangan energi.

e. Tatalaksana

Tatalaksana diabetes melitus terdiri dari lima pilar yang bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa dalam darah pada pasien DM. Lima pilar tersebut terdiri dari : (Perkeni, 2021)

1. Edukasi

Edukasi merupakan upaya yang perlu dilakukan untuk pengelolaan glukosa darah pada penderita diabetes melitus secara menyeluruh, sehingga untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku diperlukan adanya edukasi yang menyeluruh baik secara individu maupun berdasarkan pendekatan secara khusus.

2. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Pada penderita diabetes melitus perlu dilakukan pengelolaan terapi nutrisi atau perencanaan pola makan untuk mencegah kenaikan indeks glikemik. Makanan merupakan faktor yang dapat mempengaruhi indeks glikemik sehingga dalam pengelolannya perlu diperhatikan dari cara pembuatannya serta komposisi yang terkandung didalam makanannya.

3. Latihan Jasmani

Latihan jasmani dilakukan untuk menjaga kadar gula dalam darah. Latihan jasmani dilakukan dengan cara menggerakkan otot tubuh dan anggota gerak tubuh lainnya yang memerlukan energi. Latihan ini harus dilakukan secara rutin dan teratur selama 30-45 menit.

4. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi yang diberikan pada penderita diabetes dapat diberikan obat antidiabetes oral (OHO) atau suntikan insulin. Terdapat lima golongan obat OHO yang digunakan yang pertama golongan sulfonilurea untuk menstimulasi sekresi insulin, contoh obatnya ada glibenklamid, glimepiride, glipizide, dan glyburide. Kedua, golongan Thiazolidinedione untuk meningkatkan sensitivitas insulin, contoh obatnya ada pioglitazone dan

rosiglitazone. Ketiga golongan biguanid untuk menghambat hepar dan renal glukogenesis dan meningkatkan sensitivitas insulin, contoh obatnya ada metformin. Keempat *Alpha-Glukosidase Inhibitor* untuk menghambat konversi karbohidrat kompleks menjadi monosakarida, contoh obatnya ada acarbose dan miglitol. Kelima *dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor* untuk menurunkan sekresi glucagon dan meningkatkan sekresi insulin, contoh obatnya ada sitagliptin. Sedangkan untuk obat suntikan terdiri dari insulin dan agonis GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin.

#### 5. Pemantauan Glukosa Darah Sendiri

Pemeriksaan glukosa darah secara berkala menggunakan glukometer oleh pasien diabetes. Pemantauan glukosa darah mandiri dapat dilaksanakan oleh pasien yang telah mendapatkan edukasi dari tenaga kesehatan terlatih.

## 2. Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* Lam.)

Tanaman kelor (*Moringa oleifera* Lam.) merupakan tanaman yang dapat tumbuh di iklim yang tropis seperti di negara Indonesia. Kelor masuk kedalam jenis perdu yang memiliki ketinggian 7-11 meter dan hidup subur di tanah datar sampai tinggi yaitu 700 m. Kelor dapat tumbuh di segala kondisi tanah dan mudah mudahnya untuk dibiakan (Wahyudi Isnan dan Nurhaedah Muin, 2017)



Gambar 2. 1 Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* Lam.)

Klasifikasi tanaman kelor :

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Brassicales
Famili	: Moringaceae
Genus	: <i>Moringa</i>
Species	: <i>Moringa oleifera</i> Lam.

*Moringa oleifera* Lam. adalah pohon kecil yang selalu hijau atau meranggas, memiliki cabang yang menyebar dan rapuh, dedaunan berbulu dari daun tripinnate, dan kulit kayu berwarna abu-abu keputihan. Daunnya berbulu, berwarna hijau dan hampir tidak berbulu di permukaan atas memiliki bentuk daun bulat telur dengan ukuran kecil-kecil dalam satu tangkai. Rantingnya berbulu dan berwarna hijau, daun majemuk dengan panjang helai daun 1-2 cm. Bunganya harum, biseksual, berwarna putih kekuningan, tangkai berbulu di malai ketiak menyebar atau terkulai sepanjang 10 – 25 cm. Buah berbentuk kapsul berlobang tiga dan disebut polong, berbentuk memanjang, berbentuk segitiga berwarna coklat, dan terbelah menjadi tiga bagian memanjang saat kering. Biji berbentuk bulat, diameter 1 cm, kulit biji semi-permeabel berwarna kecoklatan, dengan 3 sayap tipis, kulit biji berwarna coklat sampai hitam, namun dapat berwarna putih jika biji mempunyai viabilitas rendah (Dhongade *et al.*, 2017).

Hasil uji kandungan fitokimia daun kelor menunjukkan bahwa terdapat beberapa senyawa yang terkandung diantaranya fenol, flavonoid, saponin, dan tannin yang menunjukkan kandungan tertinggi. Selain itu pada daun kelor juga mengandung senyawa fenolik yang tinggi seperti quersetin, rutin, kaempferol, asam p-cumaric (Ogundipe *et al.*, 2022).

Kandungan flavonoid (kuersetin), glukosida, dan glukosinolat yang tinggi memiliki sifat farmakologis antidiabetik karena memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang kuat. Senyawa quersetin yang terkandung dalam daun kelor mampu menurunkan kadar gula melalui aksi

antioksidan dengan menstimulasi kompleks *AMP-activated protein kinase* (AMPK) yang akan mendorong penyerapan glukosa (Bule *et al.*, 2019; Ogundipe *et al.*, 2022).

Daun kelor juga mengandung mineral, vitamin, dan asam amino esensial. Mineral penting yang ada dalam daun kelor ada zat besi, kalium, kalsium, tembaga, seng, magnesium, mangan, dll. Daun kelor juga mengandung vitamin A (9 kali lipat dari wortel) dan vitamin C (12 kali lipat dari jeruk) (Dhongade *et al.*, 2017).

### 3. Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan efek suatu obat akibat adanya obat lain yang diberikan secara bersamaan yang mempengaruhi aktivitas kerja obat sehingga dapat mempengaruhi efek yang dihasilkan bisa meningkat ataupun menurun (Khoirunnisa *et al.*, 2021). Interaksi obat dapat memberikan dampak negatif apabila dapat meningkatkan efek toksisitas atau penurunan efektivitas obat dalam mencapai keberhasilan terapi. Interaksi farmakokinetika obat dengan obat lain banyak terjadi di hati yang disebabkan oleh metabolisme sitokrom P450 (P450 atau CYP) yang dipengaruhi oleh pemberian obat sebelumnya (Dong *et al.*, 2017).

Efek yang ditimbulkan dari interaksi obat tidak selalu negatif, seperti halnya kejadian interaksi obat antara obat oral antidiabetes golongan sulfonilurea dengan antasida, dimana dapat meningkatkan proses absorpsi sulfonilurea yang disebabkan karena antasida dapat meningkatkan pH pada lambung.

Berdasarkan mekanismenya secara umum interaksi obat obat dibedakan menjadi beberapa macam antara lain :

1. Interaksi Farmakodinamik merupakan ikatan dua obat atau lebih yang bekerja pada reseptor, yang memiliki efek farmakologis atau efek samping yang sama atau berlawanan. Interaksi obat ini dapat menimbulkan efek yang sinergis atau antagonis di dalam tubuh. Sinergisme terjadi ketika dua obat atau lebih bekerja pada sistem yang sama dengan memberikan efektivitas yang lebih besar daripada

penggunaan tunggal. Sedangkan efek antagonis terjadi ketika dua obat atau lebih memiliki efek yang berlawanan sehingga berpotensi mengubah hasil terapi yang diinginkan (Wambaugh *et al.*, 2020). Interaksi farmakodinamik terjadi pada obat glikazid dengan kaptopril yang apabila diberikan bersamaan dapat merangsang sekresi insulin yang menyebabkan meningkatnya efek hipoglikemia.

2. Interaksi Farmakokinetika merupakan interaksi yang berkaitan dengan proses Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME). Interaksi ini dapat meningkatkan atau menurunkan kadar obat didalam tubuh yang mempengaruhi efek farmakologinya. (Agustin, 2020).

a. Fase absorpsi

Interaksi obat pada fase absorpsi (penyerapan) dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu kondisi pH pada saluran pencernaan yang tidak tentu, kelarutan obat didalam tubuh, proses metabolisme pada saluran pencernaan, mukosa, dan flora dalam usus. Contohnya interaksi metformin dengan *acarbose* yang dapat memperlambat absorpsi metformin di dalam usus dan juga mengurangi bioavailabilitas dan konsentrasi puncak plasma metformin (H. Rahman dan Octavia, 2019).

b. Fase Distribusi

Interaksi obat pada fase distribusi dipengaruhi oleh ikatan protein dan induksi ataupun inhibisi dari protein transporter obat yang berubah (Lestari *et al.*, 2019).

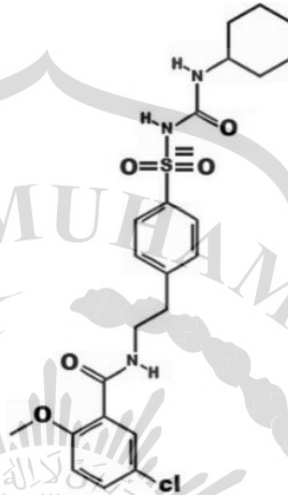
c. Fase Metabolisme

Interaksi obat pada fase metabolisme dapat dipengaruhi oleh penghambatan kerja enzim (inhibisi) atau percepatan kerja enzim (induksi) didalam. Contoh interaksi inhibisi obat terjadi pada obat meloxicam dan glimepiride, dimana meloxicam menghambat CYP2C9 pada proses metabolisme obat glimepiride sehingga apabila diberikan secara bersamaan dapat menimbulkan efek hipoglikemik.

d. Fase Ekskresi

Interaksi obat pada fase ekskresi (pengeluaran) dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu kondisi pH urin tidak tentu, perubahan ekskresi empedu, pembuangan aktif pada tubulus ginjal, dan aliran darah ginjal yang berubah (Tatro, 2014).

#### 4. Glibenklamid



Gambar 2.2 Struktur Glibenklamid (*National Library of Medicine, 2023*)

Glibenklamid merupakan agen hipoglikemi oral golongan sulfonilurea generasi II. Obat ini bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin melalui interaksi antara reseptor sulfonilurea pada sel-sel beta pankreas dengan mengganggu saluran kalium sensitif ATP pada sel beta pankreas. Glibenklamid akan menutup kanal ion Kalium ATP-sensitif yang mengakibatkan depolarisasi membran karena permeabilitas Kalium pada membrane sel beta turun dalam keadaan ini akan membuka kanal Ca<sup>2+</sup>, maka terjadi sekresi insulin. Obat golongan sulfonilurea memiliki efek samping yaitu hipoglikemi. Glibenklamid memiliki efek hipoglikemi yang lebih kuat daripada glimepiride karena memiliki ikatan reseptor yang lebih kuat (Decroli, 2019).

Profil farmakokinetik glibenklamid dalam darah :

##### 1. Fase Absorpsi

Pemberian glibenklamid secara oral akan di absorpsi dalam saluran pencernaan dengan baik dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) yang pendek yaitu 4-6 jam. (Chandiran Irisappan *et al.*, 2013)

## 2. Fase Distribusi

Pada fase ini obat yang masuk beredar ke seluruh bagian cairan ekstrasel. Obat yang terikat dengan plasma sebagian terikat akan pada protein plasma terutama albumin 70-90%. Meskipun glibenklamid memiliki  $T_{1/2}$  yang pendek namun durasi kerjanya berlangsung selama 12-24 jam sehingga dalam pemberiannya cukup satu kali dalam sehari.

## 3. Fase Metabolisme

Metabolisme glibenklamid terjadi pada jalur hidrosilasi gugus sikloheksil dengan menghasilkan satu metabolit aktif dan beberapa metabolit yang tidak aktif. Terdapat dua metabolit yang dihasilkan dari proses hidrosilasi yaitu metabolit utama ( $M_1$ ) pada posisi 4-trans dan metabolit kedua ( $M_2$ ) hasil hidrosilasi 3-cis, sedangkan metabolit lainnya belum ditetapkan.

## 4. Fase Ekskresi

Proses ekskresi glibenklamid sebagian besar dilakukan melalui empedu dan diekskresikan bersama tinja. Namun, terdapat 20-50% metabolit yang diekskresikan melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi glibenklamid adalah 15-16 jam namun dapat bertambah panjang jika terdapat gangguan hati dan ginjal.

## 5. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

### a. Definisi

Kromatografi adalah teknik analisis yang didasarkan pada perbedaan sifat melalui proses pemisahan zat atau molekul. Pada bidang farmasi analisis yang paling sering digunakan adalah *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). HPLC merupakan teknik analisis yang dapat digunakan untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif, dimana pada analisis kualitatif didasarkan pada nilai waktu retensi sebagai identifikasi komponen sedangkan pada analisis kuantitatif didasarkan pada area yang berada dibawah puncak

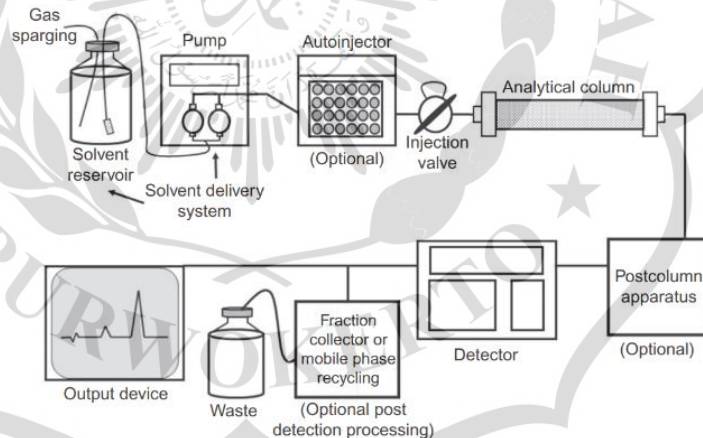
kromatogram yang sebanding dengan jumlah komponen (Pal *et al.*, 2014).

Prinsip dari HPLC adalah komponen sampel dimasukan dengan cara diinjeksikan kedalam kolom bahan berpori (fase diam) dan fase gerak, lalu pompa pada tekanan yang lebih tinggi melalui kolom. Sampel akan dielus oleh fase gerak hingga keluar dari kolom berdasarkan perbedaan polaritasnya dan senyawa yang keluar akan terdeteksi di detektor (Pal *et al.*, 2014).

Kelebihan dari teknik HPLC adalah memiliki sistem pemisahan dengan kecepatan dan efisiensi yang tinggi karena kemajuan teknologi kolom untuk menghasilkan pemisahan yang baik, sistem pompa bertekanan tinggi, serta detektor yang beragam dengan tingkat kepekaan yang tinggi sehingga mampu menganalisis berbagai sampel secara kualitatif dan kuantitatif (Salman dan Indriana, 2020).

#### b. Instrumentasi HPLC

Instrumentasi HPLC biasanya terdiri dari beberapa komponen dasar diantaranya : (LaCourse dan LaCourse, 2017)



**Gambar 2.3 Skema Sitem HPLC (LaCourse dan LaCourse, 2017)**

#### 1. Pompa

Pompa ditempatkan pada aliran paling atas dari sistem kromatografi cair dan menghasilkan aliran eluen dari reservoir pelarut dalam sistem. Pompa yang digunakan sebagai standar adalah pompa bertekanan tinggi yang harus memberikan tekanan yang konsisten. Pompa ini digunakan untuk memompa pelarut dari

reservoar rendah ke tinggi sesuai kecepatan aliran serta kolom yang digunakan.

## 2. Injektor

Injektor berada di samping pompa. Injektor berfungsi untuk memasukan sampel ke dalam kolom yang dapat dilakukan menggunakan sistem autosampler (*auto-injector*) atau manual.

## 3. Kolom

Kolom berfungsi sebagai tempat pemisahan komponen-komponen yang terdapat dalam cuplikan. Pemilihan kolom HPLC penting karena menentukan keberhasilan analisis baik kuantitatif maupun kualitatif.

## 4. Detektor

Detektor berfungsi untuk mendeteksi komponen-komponen kimia yang sudah terpisah setelah melewati kolom.

## 5. *Recorder* dan Data Prosesing

*Recorder* berfungsi untuk membaca sinyal yang terbaca oleh detektor dengan cara merekam dan mencatat setiap sinyal untuk diubah dalam bentuk kromatogram. Untuk menghasilkan suatu analisa yang baik maka *recorder* akan digabungkan dengan suatu sistem komputer yang disebut data prosesor.

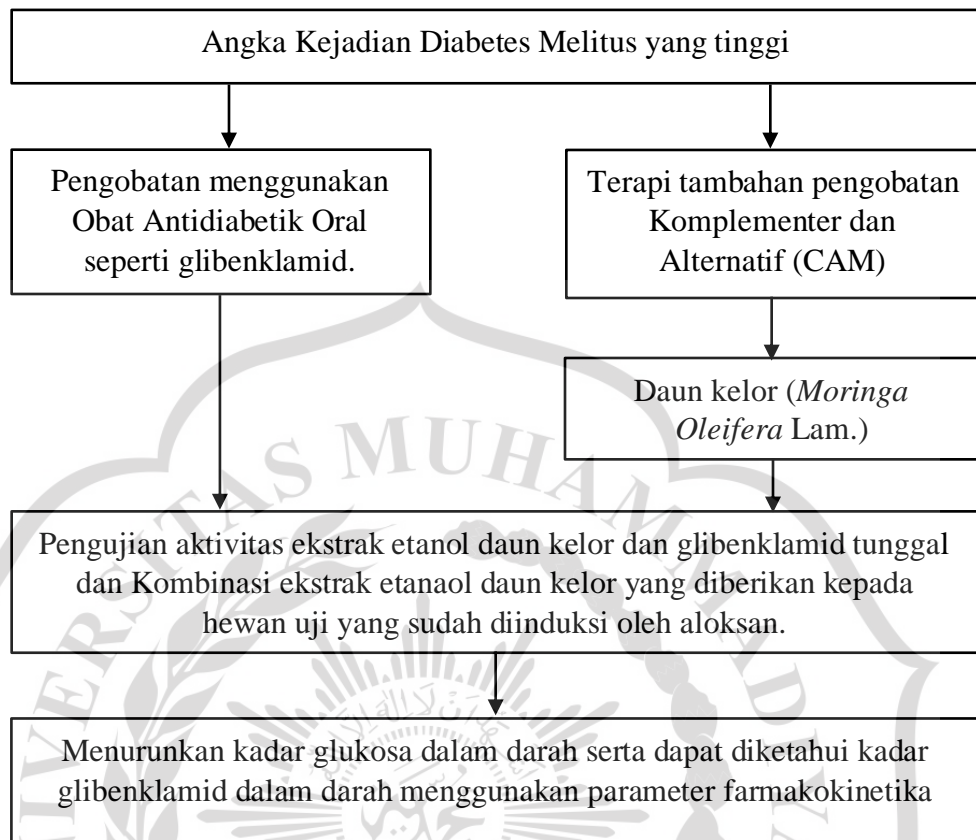
## 6. Metode Analisis Glibenklamid

Metode analisis glibenklamid mengacu pada beberapa studi yang pernah dilakukan sebelumnya, terdapat beberapa studi yang telah dilakukan diantaranya :

**Tabel 2.1 Penelitian Metode Analisis Glibenklamid**

Analit	Matriks	Sistem	Pustaka
Glibenklamid	Plasma darah tikus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase gerak : Metanol : aqueous (80:20)</li> <li>- Kolom : kolom C18 (250 mm x 4,6 mm)</li> <li>- Laju air : 1 ml/min</li> <li>- Detektor : UV detektor (280 dan 305 nm)</li> </ul>	(Ahmadi <i>et al.</i> , 2013)
Glibenklamid	Plasma darah tikus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase gerak : asetonitril : air (1:1 v/v) pH disesuaikan hingga 4,0 dengan asam asetat glasial 3%</li> <li>- Kolom : kolom C18 (250 mm x 4,6 mm x 5 µm, Agilent-Zorbax, SB).</li> <li>- Laju air : 1 ml/min</li> <li>- Volume Injeksi : 20 µL</li> <li>- Detektor : Photodiode array detektor</li> </ul>	(Mir <i>et al.</i> , 2023)

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 4 Kerangka Konsep

### D. Hipotesis

1. Pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) bersama glibenklamid dapat menurunkan glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian kombinasi ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) bersama glibenklamid dapat mempengaruhi konsentrasi obat di dalam darah dan parameter farmakokinetika glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.