

**PENGARUH PEMBERIAN
ALLOPURINOL TERHADAP EFEK
HIPOGLIKEMIK GLIKLAZID YANG DIBERIKAN
PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)**

FRISKA NOVRI PONGBALA

N11107638



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PENGARUH PEMBERIAN
ALLOPURINOL TERHADAP EFEK
HIPOGLIKEMIK GLIKLAZID YANG DIBERIKAN
PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)**

SKRIPSI

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat
untuk memperoleh gelar sarjana

FRISKA NOVRI PONGBALA

N11107638

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013

PENGARUH PEMBERIAN ALLOPURINOL
TERHADAP EFEK HIPOGLIKEMIK GLIKLAZID
YANG DIBERIKAN PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*)

FRISKA NOVRI PONGBALA

N11107638

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Drs. H. Kus Haryono, MS., Apt.
NIP. 19501126 197903 1 002

Usmar, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19710109 199702 1 001

Pada tanggal, 30 Juli 2013

PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN ALLOPURINOL
TERHADAP EFEK HIPOGLIKEMIK GLIKLAZID
YANG DIBERIKAN PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*)

Oleh :

FRISKA NOVRI PONGBALA
N111 07 638

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 30 Juli 2013

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Dr. Hj. Sartini, M.Si., Apt.
2. Sekretaris : Dr. Mufidah, S.Si., M.Si., Apt.
3. Anggota : Dra. Hj. Naimah Ramli, Apt.
4. Anggota (Ex.Off.) : Drs. H. Kus Haryono, MS., Apt.
5. Anggota (Ex.Off.) : Usmar, S.Si., M.Si, Apt.

Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Elly Wahyuddin, DEA, Apt.
NIP. 19560114 198601 2 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, 30 Juli 2013
Penyusun,

Friska Novri Pongbala

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan kasih dan penyertaanNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan Judul “Pengaruh Pemberian Allopurinol terhadap Efek Hipoglikemik Gliklazid yang Diberikan pada Tikus (*Rattus Novergicus*)”.

Dalam penulisan Skripsi ini, banyak hambatan dan kendala yang penulis hadapi dalam rangka penyusunan. Namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Pembimbing utama dan selaku penasehat akademik Drs. H. Kus Haryono, MS, Apt. (Alm.) dan pembimbing pertama Usmar, S.Si, M.Si, Apt. yang telah meluangkan waktu dalam memberi petunjuk dan menyumbangkan pikiran dan tenaganya dalam membimbing mulai saat perencanaan penelitian sampai selesainya penulisan skripsi ini dan terima kasih atas segala perhatian dan nasehatnya selama perkuliahan.
2. Ayahanda Yuli K. Pongbala, S.Pd., dan Ibunda Debora Kiding, S.Pd., yang telah menghadirkan penulis ke dunia ini, terimakasih atas segala kasih sayang, didikan, kesabaran serta ketulusan hati yang senantiasa mendoakan sehingga penulis bisa menyelesaikan kuliah

sampai saat ini. Saudara-saudaraku tersayang : kakak dr. Febriani Helda Pongbala dan adik En Gedy Bestson Pongbala serta seluruh keluarga yang tidak henti-hentinya memberikan doa, semangat, dan dukungan serta kasih sayang selama ini.

3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., Wakil Dekan I Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt., Wakil Dekan II Prof. Dr.rer.nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt., dan Wakil Dekan III Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt.
4. Seluruh dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Sahabat-sahabat seperjuangan : Devi Toding, Sendy Stefanie Longe, Ranny C. Lewerissa, Murniyanti Rasyid, dan sahabat tercinta Febryanto yang selalu menemani baik suka maupun duka, memberikan semangat, kasih sayang, teguran dan motivasi yang besar kepada penulis.
6. Sahabat-sahabat penulis yang jauh : Indah Olivi Matasik, Nyoman Trisnawati, Sartika Sinaga, Ni made Tini Jayanti, dan, Christian Wenno yang selalu memberikan penulis semangat, dukungan dan motivasi.
7. Teman-teman seperjuangan Eksudat 07 : Evangeline Penturi, Irene S. Tanlain, Novita Sintalia Tuasikal, dan Marsela F. Songjanan, Geby Aprilianingsih Ali, Rezki Amaliyah Rahman, Akmal Hidayat, Muhammad Aksan, Iztas Ahmad, Muhammad Husban, Masdar

Agung, semua pihak yang tidak sempat disebutkan namanya atas bantuan dan kerja samanya selama menjalani pendidikan.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, tanggapan, saran, maupun kritik sangat diharapkan dalam penyempurnaan skripsi ini. Semoga Skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi setiap pembaca khususnya untuk pengembangan farmasi ke depan, Amin.

Makassar, 30 Juli 2013

Friska Novri Pongbala

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian allopurinol terhadap gliklazid yang diberikan secara bersama terhadap kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian allopurinol terhadap efek gliklazid. Dalam penelitian ini menggunakan 9 ekor tikus jantan yang dibagi dalam 3 kelompok, tiap kelompok terdiri atas 3 ekor, sebelum perlakuan hewan uji dipuasakan 8 jam lalu kadar glukosa darah diukur sebagai glukosa darah puasa. Kemudian diberikan larutan glukosa 5% b/v, Kelompok I diberi gliklazid 1,44 mg/5 ml, kelompok II diberi allopurinol 1,8 mg/5 ml bersama gliklazid 1,44 mg/5 ml, dan kelompok ke III diberi allopurinol 1,8 mg/5 ml. Pemberian dilakukan secara per oral dengan volume pemberian 5 ml/200 g BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa besarnya laju penurunan kadar glukosa darah kelompok I, II dan III secara berurut 19,66, 22,80 dan 13,91. Berdasarkan analisis statistik dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dilanjutkan dengan uji Beda Jarak Nyata Duncan (BJND), menunjukkan bahwa pemberian allopurinol terhadap gliklazid yang diberikan secara bersama memberikan efek yang tidak berbeda nyata dengan pemberian tunggal gliklazid, namun efek hipoglikemik dari pemberian allopurinol terhadap gliklazid lebih baik daripada pemberian gliklazid, atau allopurinol meningkatkan efek gliklazid pada tikus (*Rattus norvegicus*).

ABSTRACT

The research about the gift of allopurinol with glyclazide given together for the blood glucose level in rats has been conducted. This research was aimed to know the pharmacological effect of gift allopurinol with dose glyclazide as a drug that can cure a diabetic. The research using 9 male rats which were divided into 3 groups, each group consisted of 3 male rats, the rats were fasted for 8 hours prior treatment then glucose blood level was measured and take as fasting glucose level. Then given glucose solution 5% w/v, the first group given glyclazide 1.44 mg/5 ml, the second group that given allopurinol 1.8 mg/5 ml with glyclazide 1.44 mg/5 ml and the third group given allopurinol 1.8 mg/5 ml. Administrations were orally in a volume of 5 ml/200 g BB. The result of the research indicated that in blood glucose rates in group I, II, and III were 19.66, 22.80 and 13.91 respectively. Based on the statistical analysis with a Randomized Complete Design continued with Duncan's Test indicated that the administration of allopurinol with glyclazide simultaneously is not significantly different from the effect of comparator 0,0195 mg/ml glybenclamide which equal with usual dosage. gift of glyclazide with allopurinol effects hypoglycemic is a better than but nonsignificantly different of giving glyclazide, with allopurinol in male mouse.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
SURAT PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Diabetes Mellitus	4
II.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus	4
II.1.2 Penyebab Diabetes Mellitus	4
II.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus	6
II.1.4 Pankreas, Insulin, dan Mekanisme	8
II.1.5 Gejala Diabetes Mellitus	10
II.1.6 Komplikasi Diabetes Mellitus	13
II.1.7 Pengobatan Diabetes Mellitus	15

II.2	Interaksi Obat	21
II.2.1	Pengertian Interaksi Obat	21
II.2.2	Mekanisme Interaksi Obat	21
II.2.3	Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Interaksi Obat	24
II.2.4	Interaksi Obat Pada Diabetes Mellitus	25
II.2.5	Uraian Obat	27
II.3	Metode Analisis Glukosa	31
BAB III	PELAKSANAAN PENELITIAN	32
III.1	Alat dan Bahan yang Digunakan	32
III.2	Pembuatan Bahan Penelitian	32
III.2.1	Pembuatan Larutan Glukosa 5% b/v	32
III.2.2	Penyiapan Larutan Koloidal Natrium CMC 1% b/v	32
III.2.3	Penyiapan Suspensi Allopurinol 1,8mg/5ml	32
III.2.4	Penyiapan Suspensi Gliklazid	33
III.3	Pemilihan dan Perlakuan Terhadap Hewan Uji	33
III.4	Pengukuran Kadar Glukosa Darah	34
III.5	Pengambilan Data dan Analisis Data	34
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	35
IV.1	Hasil Penelitian	35
IV.2	Pembahasan	36
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	39
V.1	Kesimpulan	39
V.2	Saran	39

DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Perubahan kadar glukosa darah rata-rata tikus akibat allopurinol yang dikombinasikan dengan gliklazid	35
2. Volume maksimum larutan obat yang diberikan pada hewan ...	46
3. Perbandingan luas permukaan tubuh hewan percobaan (konversi dosis)	47
4. Analisis statistika dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) laju penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan akibat pemberian suspensi allopurinol dan suspensi gliklazid	48
5. Tabel analisis sidik ragam	50
6. Tabel uji beda jarak nyata Duncan (BJND)	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambar anatomi pankreas	9
2. Rumus bangun Glukosa	27
3. Rumus bangun Gliklazid	27
4. Rumus bangun Allopurinol	29
5. Grafik laju penurunan kadar glukosa darah setelah perlakuan	36
6. Foto tablet Gliklazid dan tablet Allopurinol	53
7. Foto alat glukometer dan contoh strip.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
I. Skema Kerja	42
II. Perhitungan Dosis	43
III. Volume Maksimum Larutan Obat Yang Diberikan Pada Hewan	46
IV. Perbandingan Luas Permukaan Tubuh Hewan Percobaan (Konversi Dosis)	47
V. Analisis Statistik Data	48
VI. Foto Tablet (Gliklazid dan Allopurinol) dan Foto Alat Glukometer	53

BAB I

PENDAHULUAN

Beberapa studi menunjukkan peningkatan konsentrasi asam urat serum memegang peranan pada terjadinya pasien hipertensi, DM tipe 2, dan pada pasien penyakit jantung dan vaskuler. Kebanyakan penderita pirai juga menderita penyakit diabetes melitus, hal ini dikarenakan tingginya kadar asam urat dapat menimbulkan terjadinya resistensi insulin sehingga kadar gula di dalam darah meningkat (1).

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kurangnya hormon insulin sehingga kadar gula darah meningkat (2). Salah satu efek insulin yang terpenting adalah meningkatkan absorpsi glukosa setelah makan kemudian disimpan di dalam hati dalam bentuk glikogen (3). Sedangkan Gout merupakan sekumpulan dari gangguan pada metabolisme purin dan asam urat sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat (hiperurisemia). Terjadinya hiperurisemia dapat mengakibatkan pembentukan kristal natrium urat dalam jaringan, terutama pada ginjal dan sendi (4).

Salah satu obat yang sering digunakan pada pengobatan diabetes melitus adalah gliklazid, sedangkan pada pengobatan pirai adalah allopurinol. Gliklazid termasuk golongan II sulfonilurea yang bekerja merangsang sekresi insulin dari sel-sel β -Langerhans kelenjar pankreas dan meningkatkan sensitivitas sel-sel β -Langerhans terhadap stimulus

glukosa. Gliklazid juga memperbaiki sekresi insulin, terutama sekresi fase pertama, yang umumnya rusak atau berkurang pada DM tipe 2 atau DM yang tidak bergantung insulin. Hipoglikemik sering diakibatkan oleh obat-obat antidiabetik oral dengan masa kerja panjang (5). Sedangkan allopurinol berguna untuk mengobati penyakit pirai karena dapat menurunkan kadar asam urat yang bekerja dengan menghambat xantin oksidase, enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat .

Interaksi antar obat dapat berakibat menguntungkan atau merugikan. Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan atas 3 mekanisme yakni : a) interaksi farmaseutik atau inkompabilitas, b) interaksi farmakokinetik, dan c) interaksi farmakodinamik (6).

Sulfonilurea yang diberikan bersama allopurinol mengakibatkan berkurangnya ekskresi sulfonilurea atau metabolit lain dalam urin sehingga efek hipoglikemik dari obat-obat sulfonilurea meningkat (7). Allopurinol yang diberikan bersama glibenklamid salah satu derivat sulfonilurea dapat meningkatkan efek glibenklamid terhadap kadar glukosa darah tikus (8). Sedangkan pengaruh allopurinol terhadap gliklazid yang juga termasuk derivat sulfonilurea, diduga dapat juga meningkatkan efek dari gliklazid.

Berdasarkan hal di atas maka telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian allopurinol terhadap efek hipoglikemik gliklazid yang diberikan pada hewan uji tikus. Pengambilan darah dilakukan sebelum

dan sesudah pemberian obat dengan interval waktu yang telah ditentukan. Kadar glukosa ditentukan dengan menggunakan glukometer (*Nesco*).

Maksud penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh interaksi yang terjadi antara allopurinol dan gliklazid yang diberikan secara bersamaan. Dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian allopurinol terhadap efek hipoglikemik gliklazid yang diberikan pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Mellitus

II.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus (1,9)

Diabetes Mellitus adalah suatu sindrom dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Insulin mengatur jumlah gula di dalam darah. Ketidakseimbangan jumlah insulin yang diproduksi dalam tubuh dapat merangsang timbulnya diabetes mellitus.

II.1.2 Penyebab Diabetes Mellitus (10,11)

Terdapat banyak kondisi yang dapat menyebabkan penyakit diabetes mellitus karena pengaruh produksi insulin atau insulin yang tersedia tidak bekerja dengan semestinya yaitu dalam proses pengubahan glukosa menjadi energi serta sintesis lemak. Beberapa faktor yang dapat berperan dalam timbulnya diabetes mellitus yaitu:

1. **Gen insulin abnormal.** Kadang-kadang gen insulin menghasilkan insulin yang sedikit berbeda yang tidak bekerja dengan seharusnya.
2. **Produksi insulin tidak mencukupi.** Sel-sel yang menghasilkan insulin dapat dirusak oleh peradangan pankreas (pankreatitis) atau endapan-endapan besi dalam pankreas (hemokromatosis atau hemosiderosis).

3. **Kerja insulin terganggu.** Cara kerja insulin dapat dipengaruhi oleh beberapa obat seperti steroid, kontrasepsi oral, dan diuretik atau oleh penyakit seperti gangguan hati, dan gangguan hormon (misalnya penyakit tiroid). Kadang-kadang syok dapat menyebabkan perubahan hormonal pada penderita diabetes yang tidak terdiagnosis hingga menyebabkan timbulnya gejala. Tapi, syok itu sendiri tidak dapat menyebabkan diabetes.
4. **Darah.** Adanya antibodi insulin, meningkatkan ikatan insulin oleh protein plasma, meningkatnya hormon-hormon kontra insulin seperti kortison, hormon plasma, meningkatnya hormon pertumbuhan, katekolamin dan lain-lain. Juga karena meningkatnya lemak darah.
5. **Virus.** Beberapa virus yang diduga dapat menimbulkan diabetes mellitus seperti virus *Encephalomyocarditis* (EMC), virus *mumps* dan virus *pyehepatitis*.
6. **Keturunan.** Keluarga penderita diabetes mellitus mempunyai resiko menderita diabetes mellitus.
7. **Kurang gerak.** Kemalasan, segan olahraga dan bekerja dapat menjadi penyebab diabetes mellitus.
8. **Kegemukan.** Penderita diabetes mellitus sekitar 50 - 60 % biasanya mempunyai tubuh yang gemuk.
9. **Usia.** Penyakit diabetes mellitus biasa menyerang pada usia 40 tahun ke atas.

10. **Ketegangan.** Ketegangan jiwa dapat merupakan pencetus terjadi diabetes mellitus yang lebih berat.

11. **Kehamilan.** Wanita yang sering melahirkan dan memiliki riwayat diabetes mempunyai resiko terserang diabetes mellitus.

II.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus (2,12)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengakui 3 bentuk DM, yaitu:

1. Diabetes Mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 disebut juga *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM, diabetes yang bergantung pada insulin), atau diabetes anak-anak, dicirikan dengan hilangnya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau Langerhans pankreas sehingga terjadi kekurangan insulin pada tubuh. Diabetes tipe ini dapat diderita oleh anak-anak maupun orang dewasa. Kebanyakan penderita diabetes tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan yang baik saat penyakit ini mulai dideritanya. Selain itu, sensitivitas maupun respon tubuh terhadap insulin umumnya normal, terutama pada tahap awal. Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pada diabetes tipe 1 adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh. Saat ini, diabetes tipe 1 hanya dapat diobati dengan menggunakan insulin, dengan pengawasan yang teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah. Pengobatan dasar diabetes tipe 1, bahkan untuk tahap paling awal sekalipun, adalah penggantian insulin. Tanpa insulin, ketosis dan *diabetic*

ketoacidosis dapat menyebabkan koma, bahkan dapat mengakibatkan kematian. Penekanan juga diberikan pada penyesuaian gaya hidup (diet dan olahraga). Terlepas dari pemberian injeksi pada umumnya, juga dimungkinkan pemberian insulin 24 jam sehari pada tingkat dosis yang telah ditentukan. Juga dimungkinkan pemberian dosis dari insulin yang dibutuhkan pada saat makan. Serta dimungkinkan juga untuk pemberian masukan insulin melalui "*inhaled powder*".

2. Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 disebut juga *non-insulin-dependen diabetes mellitus* (NIDDM, "diabetes yang tidak bergantung pada insulin") terjadi karena kombinasi dari "kecacatan dalam produksi insulin" dan "resistensi terhadap insulin" (adanya efek respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel. Pada tahap awal abnormalitas yang paling utama adalah berkurangnya sensitifitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Pada tahap ini, hiperglikemia dapat diatasi dengan berbagai cara dan disertai obat anti diabetes yang dapat meningkatkan sensitifitas terhadap insulin atau mengurangi produksi glukosa dari hepar, namun semakin parah penyakit, sekresi insulin pun semakin berkurang.

3. Diabetes Gestasional

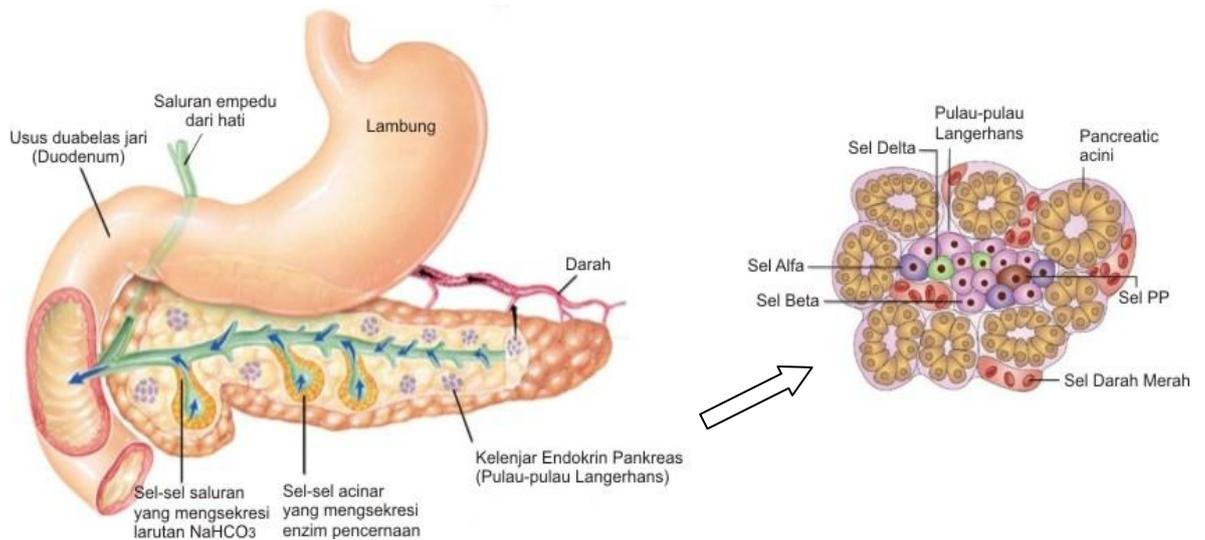
Diabetes mellitus pada kehamilan atau sering disebut diabetes mellitus gestasional merupakan penyakit diabetes yang terjadi pada ibu-ibu yang sedang hamil. Gejala utama dari kelainan ini pada prinsipnya

sama dengan gejala utama pada penyakit diabetes mellitus lainnya yaitu sering buang air kecil (poliuria), selalu merasa haus (polidipsia) dan sering merasa lapar (polifagia). Yang membedakannya adalah keadaan pasien saat ini sedang hamil.

II.1.4 Pankreas, Insulin dan Mekanisme (2,13)

Sebagai organ, pankreas memiliki dua fungsi yang penting, yaitu fungsi eksokrin yang memegang peranan penting dalam fungsi pencernaan, dan fungsi endokrin yang menghasilkan hormon insulin, glukagon, somastatin dan pankreatik polipeptida. Fungsi endokrin adalah untuk mengatur berbagai aspek metabolisme bahan makanan yang terdiri dari karbohidrat, lemak dan protein. Komponen endokrin pankreas terdiri dari kurang lebih 0,7 sampai 1 juta sel endokrin yang dikenal sebagai pulau-pulau langerhans. Sel pulau dapat dibedakan sebagai :

- a. Sel alfa (lebih kurang 20% dari sel pulau) yang menghasilkan glukagon
- b. Sel beta (lebih kurang 80 % dari sel pulau) yang menghasilkan hormon insulin dari proinsulin. Proinsulin berupa polipeptida yang berbentuk rantai tunggal dengan 86 asam amino. Proinsulin berubah menjadi insulin dengan kehilangan 4 asam amino dan dengan rantai asam amino dari ke-33 sampai ke-63 yang menjadi peptida penghubung (*connecting peptide*)
- c. Sel D (lebih kurang 3-5% dari sel pulau) yang menghasilkan somatostatin.
- d. Sel PP yang menghasilkan pankreatik polipeptida.



Gambar 1. Gambar Anatomi Pankreas (Sumber : Agur, Anne M.R. & Arthur FD. *Grant's Atlas Anatomy* 12th ed. Wolters Kluwer. Canada. 2009. Hal. 135).

Pada awalnya, diduga bahwa sekresi insulin seluruhnya diatur oleh konsentrasi gula darah tetapi juga oleh hormon lain dan mediator otomatis.

Insulin adalah peptida dengan BM kira-kira 6000. polipeptida ini terdiri dari 51 asam amino tersusun dalam 2 rantai, rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino. Antara rantai A dan B terdapat 2 jembatan disulfida yaitu antara A-7 dengan B-7 dan A-20 dengan B-19. Selain itu masih terdapat jembatan disulfida antara asam amino ke-6 dan ke-11 pada rantai A.

Sekresi insulin umumnya dipacu oleh asupan glukosa dan difosforisasi dalam sel beta pankreas. Karena insulin adalah protein, degradasi pada saluran cerna jika diberikan peroral. Karena itu perparat insulin umumnya diberikan secara suntikan subkutan. Gejala hipoglikemia merupakan reaksi samping insulin yang paling serius dan umum dari

kelebihan dosis insulin, reaksi samping lainnya berupa lipodistropi dan reaksi alergi. Manfaat insulin :

1. menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan
2. menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif
3. menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan juga dalam otot dan mencegah penguraian glikogen
4. menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa

Insulin bekerja dengan jalan terikat dengan reseptor insulin yang terdapat pada membran sel target. Terdapat dua jenis mekanisme kerja insulin. Pertama, melibatkan proses fosforilase yang berasal dari aktifitas tirosin kinase yang menyebabkan beberapa protein intrasel seperti glucose transporter-4, transferin, reseptor low-density lipoprotein (LDL), dan reseptor insulin-like growth factor II (IGF-II), akan bergerak kepermukaan sel. Bergeraknya reseptor-reseptor ini kepermukaan sel akan memfasilitasi transport berbagai bahan nutrisi ke jaringan yang menjadi target dari hormon insulin. Kedua, melibatkan proses hidrolisis dari glikolipid membran oleh aktifitas fosfolipase C. Dalam proses ini dilibatkan *second messenger* seperti IP3, DAG atau glukosamin yang menyebabkan respon intrasel dengan jalan mengaktifkan protein kinase.

II.1.5 Gejala Diabetes Mellitus (11,13,14)

Gejala-gejala yang terjadi pada penderita diabetes mellitus dapat digolongkan menjadi 2 yaitu:

1. Gejala akut

Gejala penyakit diabetes mellitus dari suatu penderita ke penderita lainnya tidaklah selalu sama. Gejala yang disebutkan di bawah ini adalah gejala yang umumnya timbul dengan tidak mengurangi kemungkinan adanya variasi gejala lain. Bahkan, ada penderita diabetes mellitus yang tidak menunjukkan gejala apa pun sampai pada saat tertentu.

a. Pada permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi :

(1) Polifagia (banyak makan)

Kadar glukosa darah yang tidak masuk ke dalam sel, menyebabkan timbulnya rangsangan ke otak untuk mengirim pesan rasa lapar. Akibatnya penderita semakin sering makan. Kadar glukosa pun makin tinggi, tetapi tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan tubuh karena tidak bisa masuk ke sel tubuh.

(2) Poliuria (banyak kencing)

Kadar glukosa darah yang berlebihan akan dikeluarkan melalui urin. Akibat tingginya kadar glukosa darah, penderita merasa ingin buang air terus, dan dalam volume urin yang banyak.

(3) Polidipsia (banyak minum)

Makin banyak urin yang dikeluarkan, tubuh makin kekurangan air. Akibatnya timbul rasa haus dan ingin minum terus.

Bila keadaan tersebut tidak cepat diobati, lama kelamaan mulai timbul gejala yang disebabkan oleh kurangnya insulin dan bukan "3P" lagi, melainkan hanya "2P" saja (polidipsia dan poliuria) dan beberapa keluhan

lain : nafsu makan berkurang (tidak polifagia lagi), bahkan kadang-kadang disusul dengan mual jika kadar glukosa darah melebihi 500 mg/dl. Gejala yang ditimbulkan yaitu :

- (1) banyak minum
- (2) banyak kencing
- (3) berat badan turun dengan cepat (dapat turun 5-10 kg dalam waktu 2 - 4 minggu)
- (4) mudah lelah
- (5) bila tidak lekas diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan mengalami koma (tidak sadarkan diri) dan disebut koma diabetik. Koma diabetik adalah koma pada penderita diabetes mellitus akibat kadar glukosa darah terlalu tinggi, biasanya melebihi 600 mg/dl. Dalam praktek, gejala dan penurunan berat badan inilah yang paling sering menjadi keluhan utama penderita untuk pergi berobat ke dokter.

2. Gejala kronik

Kadang-kadang penderita penyakit diabetes mellitus tidak menunjukkan gejala akut, tetapi penderita tersebut baru menunjukkan gejala sesudah beberapa bulan atau beberapa tahun mengidap penyakit diabetes mellitus. Gejala ini disebut gejala kronik atau menahun. Gejala kronik yang sering timbul adalah :

- (1) kesemutan
- (2) kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum

- (3) rasa tebal di kulit, sehingga kalau berjalan seperti di atas bantal atau kasur
- (4) kram, capek, mudah mengantuk
- (5) mata kabur, biasanya sering ganti kacamata
- (6) gatal disekitar kemaluan, terutama wanita
- (7) gigi mudah goyah dan mudah lepas
- (8) kemampuan seksual menurun, bahkan impotent
- (9) para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg.

II.1.6 Komplikasi Diabetes Mellitus (11,13,14)

Sebelum insulin ditemukan, setiap orang yang menderita diabetes yang tergantung pada insulin (tipe 1) meninggal setelah dua tahun. Namun, dengan ditemukannya insulin ada sebuah perubahan dramatis. Orang yang menderita diabetes mellitus masih memiliki harapan untuk hidup lebih lama lagi. Namun, setelah bertahun-tahun, diabetes mellitus kronis dapat merusak sejumlah jaringan tubuh yang berdampak pada timbulnya penyakit komplikasi. Berikut penyakit yang disebabkan oleh diabetes mellitus kronik :

1. Gangguan Pada Mata

a. Katarak

Katarak adalah kekaburan pada lensa mata, sering dialami oleh penderita. Untuk memulihkan penglihatan, diperlukan operasi kecil.

b. Diabetik Retinopathy

Retina merupakan bagian di belakang mata yang terlibat dalam mengirim obyek yang dilihat ke otak. Diabetes dapat menyebabkan kelainan pada retina (diabetik retinopathy). Pada diabetik retinopathy, terbentuk gelembung-gelembung kecil pada pembuluh darah yang disebabkan oleh terjadinya pendarahan kecil pada pembuluh darah. Perubahan pada retina dapat menjadi parah dan memerlukan perawatan. Dalam kondisi parah dan tidak terawat, diabetes mellitus dapat menyebabkan kebutaan.

c. Glaukoma

Pada glaukoma, pengeluaran cairan dari mata terganggu dan timbul tekanan dalam bola mata yang dapat menyebabkan pembuluh darah kecil yang mensuplai makanan ke saraf optik rusak. Hal ini menyebabkan terganggunya penglihatan.

2. Diabetik Nefropati

Diabetik nefropati adalah gangguan pada bagian saraf sensorik yang dapat menyebabkan sering kehilangan rasa nyeri. Jika ada luka atau tertusuk benda tajam, penderita diabetes tidak menyadarinya. Penderita juga sering merasa kesemutan dan kram betis.

3. Gangguan Pada Kaki

Penderita diabetes berisiko tinggi infeksi dan luka pada kaki. Luka kecil pada kaki dapat menyebabkan luka yang lebih besar, bahkan jika tidak dirawat dapat menimbulkan ganggren (pembusukan akibat luka).

4. Gangguan Kulit

Biasanya, daya tahan tubuh penderita menurun sehingga sering terkena infeksi yang disebabkan oleh jamur dan bakteri. Infeksi pada kulit menimbulkan rasa gatal dan bisul.

II.1.7 Pengobatan Diabetes Mellitus (14,15)

a. Obat antidiabetik oral

Syarat-syarat obat oral untuk penderita diabetes mellitus

1. Berat badan normal (Sulfonilurea)
2. Berat badan gemuk (Biguanid)
3. Diet dan olahraga gagal
4. Tidak tergantung insulin
5. Bila pernah memakai insulin jumlah kebutuhan 40 UI/sehari.

Obat antidiabetik oral dibagi dalam beberapa golongan yaitu :

1. Golongan Sulfonilurea

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin pankreas. Sifat perangsangan sulfonilurea berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, dan ternyata pada saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang mencukupi, tetapi obat-obat tersebut masih mampu meninggikan sekresi insulin. Itulah sebabnya mengapa obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel pulau langerhans, pemberian obat derivat sulfonilurea tidak bermanfaat.

Absorpsi derivat sulfonilurea melalui usus baik, sehingga dapat diberikan per oral, setelah diabsorpsi obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel dalam plasma, dan sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). Pemilihan preparat tergantung dari lama, cara kerja dan kerja ikatannya.

SULFONILUREA GENERASI PERTAMA

a. Tolbutamid

Tolbutamid diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme dalam hati. Sediaan ini bekerja singkat dengan kadar maksimal dicapai dalam 3-5 jam dengan waktu paruh eliminasi 4-5 jam, dan karena itu merupakan sulfonilurea yang paling aman digunakan untuk pasien diabetes berusia lanjut. Utamanya diberikan pada penderita yang teratur jam makannya, atau puasa. Dalam darah, tolbutamid terikat protein plasma, di dalam hati obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid untuk diekskresi melalui ginjal. Tolbutamid paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya 500 mg sebelum makan & sebelum tidur); namun beberapa pasien hanya memerlukan satu atau dua tablet sehari. Reaksi toksik yang akut jarang terjadi. Jarang dilaporkan terjadinya hipoglikemia yang berlangsung lama, terutama hanya terjadi pada pasien yang menerima obat tertentu (misalnya dicumarol, phenylbutazone, atau sulfonamid tertentu) yang menghambat metabolisme Tolbutamid.

b. Glibenklamid

Obat ini 200 kali lebih kuat daripada Tolbutamid, tetapi efek hipoglikemiknya maksimal mirip dengan sulfonilurea lainnya. Dimetabolisme di hati hanya 25%, metabolit diekskresi melalui urin dan sisanya diekskresi melalui empedu dan tinja. Mekanisme kerja sediaan ini yaitu dengan merangsang sel β pankreas untuk melepaskan insulin. Glibenklamid efektif pada pemberian dosis tunggal, bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam.

c. Klorpropamid

Klorpropamid memiliki waktu paruh 32 jam dan dimetabolisme dengan lambat menjadi produk yang masih mempertahankan beberapa aktivitas biologisnya. Sekitar 20-30 % diekskresi dalam bentuk tidak berubah di dalam urin. Rata-rata dosis pemeliharaannya adalah sebesar 250 mg sehari yang diberikan dalam dosis tunggal pada pagi hari. Reaksi hipoglikemik yang berlangsung dalam waktu panjang lebih lazim terjadi dibandingkan dengan tolbutamid.

Golongan Sulfonilurea Generasi Pertama lainnya adalah asetoheksamid & Tolazamid.

SULFONILUREA GENERASI KEDUA

Senyawa sulfonilurea yang tersebut yaitu :

- Gliburid
- Glipizid
- Glimepirid

Ketiga jenis obat ini seyogyanya digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular ataupun pada pasien usia lanjut karena hipoglikemia akan sangat berbahaya bagi mereka.

Efek samping golongan sulfonilurea

- a. Mual, muntah, sakit kepala, vertigo dan demam
- b. Kelainan-kelainan pada kulit, dermatitis, pruritus
- c. Kelainan hematologik : lekopeni, trombositopeni, anemia
- d. Ikterus kolestatik

2. Golongan Biguanid

Derivat Biguanid mempunyai mekanisme kerja yang berlainan dengan derivat sulfonilurea, obat-obat tersebut kerjanya tidak melalui perangsangan sekresi insulin, tetapi langsung menurunkan kadar glukosa darah menjadi normal dan istimewanya tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Biguanid tidak merangsang ataupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada penderita diabetes yang gemuk ternyata pemberian biguanid menurunkan bobot badan dengan mekanisme yang belum jelas, karena pada orang non diabetik yang gemuk tidak timbul penurunan berat badan dan kadar glukosa darah. Penyerapan biguanid oleh usus baik sekali dan obat ini dapat dipakai bersama-sama dengan insulin atau sulfonilurea. Sebagai besar penderita diabetes yang gagal diobati dengan sulfonilurea dan dapat ditolong dengan biguanid.

Cara kerja biguanid belum diketahui dengan pasti, tetapi jelas terdapat

- a. Gangguan absorpsi glukosa dalam usus.
- b. Peningkatan kecepatan asupan glukosa dalam otot.
- c. Penurunan glukoneogenesis dalam otot.

Efek samping biguanid yang sering terjadi adalah mual, muntah-muntah, dan kadang-kadang diare. Oleh karena itu lebih baik obat ini diberikan pada penderita yang gemuk agar sekaligus menurunkan bobot badan.

3. Thiazolidindion

Merupakan golongan obat antidiabetes baru yang ada pada tahun 1996 dan dipasarkan di AS dan Inggris. Kegiatan berupa penurunan kadar glukosa dan insulin dengan jalan meningkatkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan lemak dan hati. Sebagai efeknya penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat. Begitupula asam lemak bebas dan mengurangi glukoneogenesis dalam hati. Zat ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti pelepasan insulin seperti sulfonilurea. Di samping itu troglitazon bekerja antihipertensif, yaitu dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Obat ini khusus dianjurkan sebagai obat tambahan pada pasien NIDDM yang perlu diobati dengan insulin. Dua anggota dari golongan tersebut tersedia secara komersial yaitu Rosiglitazon dan Pioglitazon.

4. Penghambat alfa-glukosidase

Obat-obat ini termasuk kelompok obat baru, yang berdasarkan persaingan inhibisi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian disakarida atau polisakarida menjadi monosakarida dihambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga memuncaknya kadar gula darah dihindarkan. Kerja ini mirip dengan efek dari makanan yang kaya akan serat gizi. Tidak ada kemungkinan hipoglikemia dan terutama berguna pada penderita kegemukan, dimana tindakan diet tidak menghasilkan efek. Kombinasi dengan obat-obat lain memperkuat efeknya.

5. Miglitinida

Kelompok obat terbaru ini (1999) bekerja menurut suatu mekanisme khusus, yakni mencetuskan pelepasan insulin dari pankreas segera sesudah makan. Miglitinida harus diminum tepat sebelum makan dan karena resorpsinya cepat, maka mencapai kadar darah puncak dalam 1 jam. Insulin yang dilepaskan menurunkan kadar glukosa darah secukupnya. Ekskresinya juga cepat sekali, dalam waktu 1 jam sudah dikeluarkan dari tubuh.

b. Terapi Kombinasi Insulin dan Agen Antidiabetika Oral

Terapi kombinasi pada Diabetes Mellitus Tipe 2 dimana telah dianjurkan pemberian insulin sebelum tidur sebagai suatu tambahan terapi antidiabetes oral untuk untuk pasien diabetes tipe 2 yang gagal

mendapatkan efek maksimal pada terapi oral. Regimen yang paling sering diuji adalah pemberian insulin NPH sebelum tidur yang dikombinasikan dengan terapi sulfonilurea yang diberikan pada siang hari yang dikenal dengan singkatan "BIDS" (*bedtime insulin daytime sulfonylurea*). Namun dengan tersedianya agen oral yang lain sekarang ini praktek klinis telah berubah dengan menyertakan semua yang ada (sulfonilurea, meglitinid, biguanid, thiazolidindion, serta penghambat glucosidase-alfa).

II.2 Interaksi Obat

II.2.1 Pengertian Interaksi Obat (16)

Interaksi obat merupakan interaksi yang terjadi jika suatu obat mempengaruhi efek obat lain yang dikonsumsi secara bersamaan, sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Efek-efeknya bisa meningkatkan atau mengurangi aktivitas atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya. Biasanya interaksi yang terpikirkan oleh kita adalah antara satu obat dengan obat lain, tetapi interaksi bisa saja terjadi antara obat dengan makanan dan obat dengan herbal.

Obat yang diminum mengalami empat proses dasar dalam tubuh. Dari mulut, obat menuju lambung, lalu ke usus. Disini obat diserap ke dalam aliran darah dan disebarkan ke seluruh tubuh sehingga muncul efek. Obat kemudian diuraikan atau dimetabolisis oleh hati. Akhirnya, bentuk obat yang sudah diuraikan ini diekskresikan (dikeluarkan dari tubuh) dalam urin melalui ginjal. Pada interaksi obat, suatu obat

mengubah obat yang lain dalam satu atau lebih proses farmakologi di atas.

II.2.2. Mekanisme Interaksi Obat (6,17)

1) Interaksi farmakodinamika

Interaksi farmakodinamika adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau interaksi obat pada sistem fisiologi yang sama. Beberapa mekanisme yang terjadi :

a) Sinergisme

Interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem, organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama. Dengan cara yang sama verapamil dan propranolol (dan pengeblok beta yang lain), keduanya memiliki efek inotropik negatif, dapat menimbulkan gagal jantung pada pasien yang rentan.

b) Antagonisme

Sebaliknya, antagonisme terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan. Hal ini mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat.

c) Efek reseptor tidak langsung

Kombinasi obat dapat bekerja melalui mekanisme saling mempengaruhi efek reseptor yang meliputi sirkulasi kendali fisiologis atau biokimia.

d) Gangguan cairan dan elektrolit

Interaksi obat dapat terjadi akibat gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Pengurangan kadar kalium dalam plasma sesudah pengobatandengan diuretik, kortikosteroid, atau amfoteserina akan meningkatkan risiko kardi toksisitas digoksin.

2) Interaksi farmakokinetika

Interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain. Dengan demikian interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk menimbulkan efek farmakologinya.

a) Interaksi pada proses absorpsi.

Absorpsi saluran cerna obat-obat dapat dipengaruhi oleh penggunaan bersama bahan-bahan lain yang (1) memiliki area permukaan yang luas tempat absorpsi obat; (2) mengikat atau mengkelatasi; (3) mengubah pH lambung; (4) mengubah motilitas gastrointestinal; atau (5) mempengaruhi transport protein seperti *p-glycoprotein*.

b) Interaksi pada proses distribusi.

Mekanisme interaksi obat mempengaruhi distribusi obat meliputi (1) berkompetisi dalam ikatan protein plasma; dan (2) pengusuran dari tempat ikatan jaringan. Meskipun kompetisi pengikatan protein plasma dapat meningkatkan konsentrasi bebas obat, peningkatan tersebut akan sejenak diimbangi dengan peningkatan kompensatorik dari disposisi obat.

c) Interaksi pada proses metabolisme.

Metabolisme obat dihambat. Penghambatan metabolisme suatu obat menyebabkan peningkatan kadar plasma tersebut sehingga meningkatkan efek atau toksisitasnya. Kebanyakan interaksi demikian terjadi akibat kompetisi antar substrat untuk enzim metabolisme yang sama.

Obat dieliminasi melalui ginjal dengan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular aktif. Jadi, obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma. Hanya sejumlah kecil obat yang cukup larut dalam air yang mendasarkan ekskresinya melalui ginjal sebagai eliminasi utamanya, yaitu obat yang tanpa lebih dulu dimetabolisme dihati.

3) Inkompatibilitas

Inkompatibilitas ini terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan lain-lain, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat.

Bagi seorang dokter, interaksi farmasetik yang penting adalah interaksi antar obat suntik dan interaksi antara obat suntik dengan cairan infus. Lebih dari 100 macam obat tidak dapat dicampur dengan cairan infus. Lagipula, banyak obat suntik tidak kompatibel dengan berbagai obat

suntik lain, yaitu dengan bahan obatnya atau dengan bahan pembawanya (vehicle). Oleh karena itu, dianjurkan tidak mencampur obat suntik dalam satu semprit atau dengan cairan infus, kecuali jika jelas diketahui tidak ada interaksi. Contohnya, gentamisin mengalami inaktivasi jika dicampur dengan karbenisilin, demikian juga penisilin G jika dicampur dengan vitamin C.

II.2.3 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Interaksi Obat (16,18,19)

Faktor-faktor fisiologis mempunyai derajat pengaruh bervariasi terhadap efek suatu obat. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi interaksi obat antara lain usia, bobot badan, jenis kelamin, genetik di antara individu, waktu pemberian obat, suhu badan, kondisi patologik, dan polifarmasi (menggunakan lebih dari satu macam obat).

Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi di antara individu karena dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi, dan karakteristik pasien seperti umur, jenis kelamin, unsur genetik, dan kondisi kesehatan pasien. Tidak semua interaksi obat akan bermakna secara signifikan, walaupun secara teoritis mungkin terjadi. Banyak interaksi obat yang kemungkinan besar berbahaya terjadi hanya pada sejumlah kecil pasien.

II.2.4 Interaksi Obat Pada Diabetes Mellitus (16)

Obat-obatan antidiabetes adalah obat-obatan yang membantu mengendalikan kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Ada

beberapa interaksi obat-obat yang terjadi dengan sulfonilurea. Sulfonilurea lazim dikelompokkan sebagai obat-obatan dengan interaksi mengikat protein dan sulfonilurea generasi pertama (asetoheksamida, klorpropamida, tolazamid, dan tolbutamid), yang mengikat secara ionik ke protein plasma diperkirakan memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap interaksi obat yang mengikat protein. Jika hal ini terjadi maka semestinya terjadi tidak lama setelah obat kedua ditambahkan dengan sulfonilurea dengan memindahkan sulfonilurea dan meningkatkan obat aktif yang tersedia. Proses ini akan menimbulkan penurunan glukosa plasma bahkan menimbulkan hipoglikemia jika glukosa plasma mendekati normal.

Sulfonilurea dapat menyebabkan interaksi obat dengan penyakit yang sangat signifikan. Sebagian besar dimetabolisme di dalam hati menjadi metabolik aktif atau tidak aktif. Jika terjadi kerusakan fungsi hati maka metabolisme sulfonilurea bisa berubah. Metabolik sulfonilurea aktif atau tidak aktif dieliminasi oleh ginjal dan adanya gangguan fungsi ginjal dapat menurunkan eliminasi dari sulfonilurea.

Obat-obat utama yang sekarang digunakan adalah tolbutamid dan generasi kedua, gliburid dan glipizid. Diberikan peroral, obat-obat ini terikat pada protein serum, dimetabolisme oleh hati, dan diekskresikan oleh hati atau ginjal. Kontraindikasi pemakaian obat-obat ini adalah pasien insufisiensi hati dan ginjal, karena ekskresi obat tersebut terlambat, mengakibatkan akumulasi, dan dapat menimbulkan hipoglikemia.

Kerusakan ginjal merupakan masalah utama pada keadaan dengan obat dimetabolisme menjadi senyawa aktif.

Sulfonilurea (gliklazid) yang diberikan bersama dengan allopurinol, probenesid, fenilbutason, salisilat dan sulfonamide akan membuat berkurangnya ekskresi sulfonilurea atau metabolit lain dalam urin sehingga kerja hipoglikemik obat-obat sulfonilurea meningkat. Obat diabetes (oral) yang diberikan bersama dengan allopurinol, efek obat diabetes dapat bertambah. Akibatnya yaitu kadar gula darah turun terlalu rendah. Gejala hipoglikemik yang dilaporkan yaitu gelisah, pingsan, lesu, berkeringat, bingung, aritmia jantung, takhikardia, nanar, gangguan penglihatan.

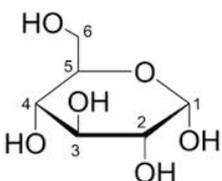
II.2.5 Uraian Obat (18,20,21)

1. Glukosa

Nama resmi : Dextrosium

Nama lain : Dekstrosa/glukosa

RM/BM : $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O/198,17$

Rumus bangun : 

Pemerian : Hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbukgranul putih ; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan : Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam etanol

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik

Kegunaan : Sebagai penginduksi

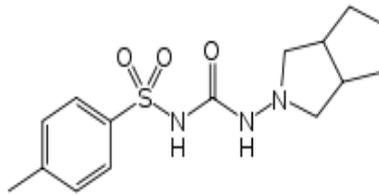
2. Gliklazid

Nama resmi : Gliclazide

Sinonim : -

Nama kimia : 1-(3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-3-p-tolylsulphonylurea

Rumus bangun :



Pemerian : Serbuk putih.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam diklormetana, agak mudah larut dalam aseton, dan sedikit larut dalam etanol 96%.

Metabolisme : Absorpsi melalui usus baik sehingga dapat diberikan per oral, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstra sel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). Gliklazid diabsorpsi dengan baik

melalui saluran pencernaan, dan mencapai kadar puncak dalam serum pada 4-6 jam, waktu paruh gliklazid sekitar 12 jam. Gliklazid didistribusikan ke seluruh cairan ekstra sel, v_{app} (apparent volume) distribusi gliklazid cukup rendah (20-40% berat badan), kemungkinan besar disebabkan tingginya gliklazid yang terikat protein (lebih kurang 94,2% pada konsentrasi plasma sekitar 8 $\mu\text{g/mL}$). Gliklazid dimetabolisme terutama di hati, sebagian besar (sekitar 70%) gliklazid diekskresi melalui urin dan sebagian lagi (sekitar 11%) melalui feses. Ekskresi melalui urin berlangsung lambat, ekskresi maksimum baru tercapai setelah 7 - 10 jam paska pemberian. Produk metabolit masih dapat terdeteksi di dalam urin 120 jam setelah pemberian per oral. Proses eliminasi melalui feses biasanya selesai setelah 144 jam pasca pemberian per oral

Dosis Pemberian : Dosis awal 40-80 mg 1 kali sehari bersama sarapan, maksimal 240 mg/hari dalam 1-2 kali pemberian. Gliklazid dosis rendah dapat

diberikan 1 kali sehari, sebelum atau bersama sarapan, dosis tinggi diberikan dalam dosis terbagi.

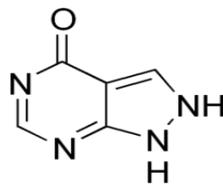
3. Allopurinol

Nama resmi : Allopurinolum

Nama lain : Isopurinol

Nama kimia : 1 H-Pyrazolol (3,4)dipirimidin-4O1[315-30-0]

Rumus bangun :



Pemerian : Serbuk mikrokristal, tidak berbau atau hampir tidak berbau, putih atau hampir tidak putih.

Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air dan etanol , larut dalam larutan kalium dan natrium hidroksida, praktis tidak larut dalam kloroform dalam eter.

Metabolisme : Allopurinol diabsorpsi pada saluran gastrointestinal setelah pemberian oral. Di dalam hati diubah menjadi oksipurinol (alloxantin). Dimana ia juga sebagai inhibitor dari enzim xantin oksidase. Enzim yang menyebabkan perubahan xantin dan hipoxantin menjadi asam urat. Cepat diekskresi

dalam urin tetapi alloxantin (oksipurinol) diekskresi secara lambat.

Dosis pemberian : Untuk penyakit pirai ringan 200-400 mg sehari.
400-600 mg untuk penyakit yang lebih berat.

Allopurinol sebagai inhibitor enzim xantin oksidase, dimetabolisme di dalam hati oleh enzim xantin oksidase melalui proses oksidasi menjadi oksipurinol (alloxantin). Sehingga allopurinol menghambat perubahan hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Sedangkan glibenklamid yang merupakan bahan generasi kedua dari sulfonilurea, juga dimetabolisme oleh hati dengan jalan oksidasi melibatkan sistem sitokrom P-450. Metabolit utama yang terjadi adalah 4-transhidroksiglibenklamida dan 3-sishidroksiglibenklamida tidak dianggap menambah aksi hipoglikemia pada manusia.

II.3 Metode Analisis Glukosa (22,23)

Pengukuran glukosa darah dengan glukometer menggunakan metode elektrokimia, yaitu berdasarkan pada pengukuran potensial (daya listrik) yang disebabkan oleh reaksi dari glukosa dengan bahan pereaksi glukosa pada elektroda strip. Strip uji mengandung bahan kimia : glukosa oksidase 29,1% b/b, Kalium heksasianoferat [III] 32,0% b/b, dan bahan-bahan tidak aktif 38,9% b/b.

Prinsip kerja alat glukometer adalah sampel darah diserap masuk ke dalam ujung strip berdasarkan reaksi kapiler. Apabila darah mengisi ruang reaksi pada strip uji, kalium ferisianida/kalium heksasianoferat [III]

diuraikan dan glukosa sampel dioksidasi oleh enzim glukosa oksidase menyebabkan penurunan bilangan oksidasi (kalium heksasianoferat [III] menjadi kalium heksasianoferat [II]). Aplikasi jumlah voltase yang konstan dari meteran, mengoksidase kalium heksasianoferat [II] kembali menjadi kalium heksasianoferat [III], dan memberikan elektron. Elektron yang dihasilkan untuk menimbulkan arus sebanding dengan kadar glukosa pada sampel. Setelah waktu 60 detik, konsentrasi glukosa pada sampel darah ditayangkan pada layar monitor dengan satuan mg/dl.