

TESIS

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia*) (L.) Merr). DAN METFORMIN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH SERTA HISTOPATOLOGI PANKREAS DAN HATI TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN

**Sebagai salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Magister pada
Program Studi Biomedik Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanudin Makassar**

**KIKI RISKI AMELIA
P062222011**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

TESIS

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia*) (L.) Merr). DAN METFORMIN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH SERTA HISTOPATOLOGI PANKREAS DAN HATI TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN

**Sebagai salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Magister pada
Program Studi Biomedik Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanudin Makassar**

**KIKI RISKI AMELIA
P062222011**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BAWANG DAYAK (*ELEUTHERINE
PALMIFOLIA*) (L.) MERR). DAN METFORMIN TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH SERTA HISPATOLOGI PANKREAS DAN HATI TIKUS
PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik / Farmakologi

Disusun dan diajukan oleh :

KIKI RISKI AMELIA
P062222011

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2024**

TESIS

KOMBINASI EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr) DAN METFORMIN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH SERTA HISPATOLOGI ORGAN HATI DAN PANKREAS TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN

KIKI RISKI AMELIA

NIM: P062222011

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 10 Juli 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Magister Kebidanan
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar
Mengesahkan :

Pembimbing Utama,

Prof. Elly Wahyudin, DEA., Apt
NIP. 1956011411986012001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Yanti Leman, M.Kes, Sp.KK
NIP. 1967121619970220001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik,

Prof. dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Kiki Riski Amelia

NIM : P062222011

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Farmakologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Juli 2024

Yang Menyatakan,


Kiki Riski Amelia

PRAKATA

Assalaamu'alaikum wa rahmatullahi wa barakaatuh

Bismillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Farmakologi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu dengan rasa penuh hormat penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Rektor dan Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.DP., K-HOM., FINASIH selaku ketua program studi Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin sekaligus penguji yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.
3. Prof. Ely Wahyudin, DEA, Apt, selaku ketua Komisi Penasehat dan Dr. dr. Yanti Leman M.Kes, Sp.KK selaku Sekretaris Komisi Penasehat yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis dengan sabar serta membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
4. Prof dr. Peter Kabo, Ph.D Sp.FK Sp.JP sebagai penguji yang selalu meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
5. Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Kes sebagai penguji yang ditengah kesibukannya telah memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
7. Semua dosen-dosen dan staf akademik selama membina ilmu di program studi Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berupaya memberikan bimbingan dan pelajaran agar menjadikan penulis mempunyai ilmu

pengetahuan mengenai biomedik khususnya bidang farmakologi menjadi lebih terarah dan berkualitas.

8. Semua teman sejawat Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

9. Dan terakhir untuk kiki riski amelia, ya! diri saya sendiri. Apresiasi sebesar-besarnya karena telah bertanggung jawab untuk menyelesaikan apa yang telah dimulai. Terimaka karena terus berusaha dan tidak menyerah, serta senantiasa menikmati setiap prosesnya yang bisa dibbilang tidak mudah. Terimakasih yah.

Tak lupa capan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua tercinta Ayahanda Andi Amir dan Ibunda Nurmi jafar serta adik-adik saya Yusuf Al-bukhari dan Putri Aisyah yang senantiasa mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan. Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada teman-teman seperjuangan saya kak ilham, dr.ija dan dr.Ismira yang selalu menemani dan mendukung penulis menyelesaikan program pendidikan. Ucapan terimakasih juga kepada dr. Syamsu Rijal, M.Kes, Sp.PA yang telah membantu proses histopatologi selama penelitian, serta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Farmakologi di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan ini masih jauh darikesempurnaan

Makassar, Juli 2024

Penulis

ABSTRACT

KIKI RISKI AMELIA. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia*) (L.) Merr). Dan Metformin terhadap Kadar Glukosa Darah serta Histopatologi Pankreas dan Hati Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan”.

Pengobatan untuk diabetes dapat menggunakan obat sintetik oral tunggal atau kombinasi. Pada umumnya masyarakat menggunakan obat tradisional, dan tidak jarang mengkombinasinya dengan obat sintetik. Bawang dayak adalah tanaman herbal yang banyak digunakan untuk pengobatan diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh kombinasi ekstrak bawang dayak dan metformin terhadap kadar glukosa darah serta perbaikan hati dan pankreas tikus diabetes. Tiga puluh ekor tikus galur wistar dibagi menjadi 6 kelompok, kelompok normal (KN), kelompok negatif (K-), kelompok positif (K+), dan kelompok bawang dayak (KBD), kelompok kombinasi metformin dan bawang Dayak 1x1 (KMBD 1x1) dan kelompok kombinasi metformin dan bawang Dayak 2x1 (KMBD 2x1) selama sepuluh hari. Tikus pada K-, K+, KBD, KMBD 1x1, dan KMBD 2x1 diinduksi dengan aloksan 150mg/kgBB untuk membuat model tikus diabetes. Kadar glukosa darah diukur dengan metode glukosa-oksidas biosensor, serta mengamati histopatologi hepar dan pancreas dengan menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Setelah intervensi, kelompok K+, KBD, KMBD 1x1, dan KMBD 2x1 menunjukkan penurunan kadar glukosa darah ($P < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok K-. Gambar histopatologi pankreas dan hati pada kelompok K+, KBD, KMBD 1x1, dan KMBD 2x1 menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan. Sebagai kesimpulan, kelompok KMBD 1x1 dan KMBD 2x1 menghasilkan penurunan kadar glukosa darah serta perbaikan hispatologi pankreas dan hati paling baik.

Keywords: *Eleutherine Palmifolia; Metformin, Glukosa Darah, Histopatologi*

ABSTRACT

KIKI RISKI AMELIA. " Effect of the Combination of Dayak Onion Extract (*Eleutherine Palmifolia*) (L.) Merr). And Metformin on Blood Glucose Levels and Histopathology of the Pancreas and Liver of White Rats Induced by Alloxan."

Diabetes treatment can use a single or a combination of oral synthetic drugs. People generally use traditional medicines and often combine them with synthetic ones. Dayak onions are herbal plants that are widely used to treat diabetes. This study aims to evaluate the effect of Dayak onion extract and metformin on blood glucose levels and improvement of the liver and pancreas in diabetic rats. Thirty Wistar rats were divided into 6 groups, normal group (KN), negative group (K-), positive group (K+), and Dayak onion group (KBD), a combination group of metformin and Dayak onion 1x1 (KMBD 1x1) and combination group of metformin and Dayak onions 2x1 (KMBD 2x1) for ten days. Mice in the K-, K+, KBD, KMBD 1x1, and KMBD 2x1 groups were induced with 150mg/kgBW alloxan to create a diabetic mouse model. Blood glucose levels were measured using the glucose-oxidase biosensor method, and the histopathology of the liver and pancreas was observed using hematoxylin-eosin (HE) staining. After the intervention, the K+, KBD, KMBD 1x1, and KMBD 2x1 groups showed a decrease in blood glucose levels ($P < 0.05$) compared with the K- group. Histological images of the pancreas and liver showed significant improvement in the K+, KBD, KMBD 1x1, and KMBD 2x1 groups. In conclusion, the KMBD 1x1 and KMBD 2x1 groups resulted in the best reduction in blood glucose levels and improved the histology of the pancreas and liver.

Keywords: *Eleutherine Palmifolia*; *Metformin*, *Blood glucose*, *Histopathology*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Uraian Umum Interaksi	4
1. Mekanisme Interaksi obat	4
2. Interaksi Obat terhadap zat lain	5
3. Interaksi Farmakodinamik	6
4. Tingkat keparahan interaksi obat	6
B. Diabetes Mellitus	7
1. Epidemiologi	7
2. Klasifikasi	7
3. Patofisiologi Diabetes	9
4. Terapi Diabetes Mellitus	9
C. Bawang Dayak (Eleutherine Palmifolia)	14
1. Klasifikasi	14
2. Morfologi	14
3. Manfaat.....	15
4. Kandungan Kimia.....	15
D. Anatomin dan Histologi	16
1. Pankreas	16
2. Hati	17
E. Induski Aloksan.....	20
F. Tikus Putih.....	21
G. Kerangka Teori	22
H. Kerangka Konsep	23
I. Hipotesis Penelitian	23
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	24

B. Lokasi dan Waktu Penelitian	24
C. Populasi Penelitian	24
D. Alat dan Bahan	26
E. Prosedur Kerja	28
1. Pembuatan Ekstrak bawang Dayak	28
2. Pembuatan Larutan Metformin	29
3. Pengujian Fitokimia.....	29
4. Penyiapan Sampel Hewan penelitian	30
5. Pengelompokan Hewan coba	30
6. Induksi Diabetes Mellitus Menggunakan Aloksan	30
F. Prosedur Khusus Pengumpulan Data	31
1. Pengujian Kadar Gula Darah.....	31
2. Pengujian Bobot Badan Tikus	31
3. Pengamatan Histopatologi organ pancreas dan hati	31
G. Teknik Analisis	31
H. Alur Penelitian	32

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	
1. Skrining Fitokimia.....	33
2. Pengukuran Kadar Glukosa Darah	34
3. Pengukuran Bobot Badan	36
4. Pengamatan Histopatologi organ pancreas dan hati	37
B. Pembahasan	43

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	50
B. Saran.....	51

DAFTAR PUSTAKA	52
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN.....	55
----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

<i>No.</i>	<i>Teks</i>	<i>Hal</i>
1.	Tabel 1. Bahan Penelitian.....	26
2.	Tabel 2. Alat Penelitian.....	27
3.	Tabel 3. Skrining fitokimia.....	33
4.	Tabel 4. Kadar Glukosa Darah	35
5.	Tabel 5. Bobot Badan.....	37
6.	Tabel 6. Pulau Langerhans.....	38

DAFTAR GAMBAR

<i>No.</i>	<i>Teks</i>	<i>Hal</i>
1.	Gambar 1. Struktur Metformin	12
2.	Gambar 2. Umbi Bawang Dayak	14
3.	Gambar 3. Anatomi pankreas	16
4.	Gambar 4. Histologi pankreas	17
5.	Gambar 5 Anatomi Hati	18
6.	Gambar 7. Histologi Hati	19
7.	Gambar 8. Aloksan.....	20
8.	Gambar 9. Tikus putih	22
9.	Gambar 10. Kerangka Teori	22
10.	Gambar 11. Kerangka Konsep	23
11.	Gambar 12. Alur Penelitian	32
12.	Gambar 13 Histologi Pankreas	40
13.	Gambar 14 Histologi Hepar	42

DAFTAR LAMPIRAN

<i>No.</i>	<i>Teks</i>	<i>Hal</i>
1.	Lampiran 1. Alur Penelitian	12
2.	Lampiran 2. Surat Persetujuan Etik	14
3.	Lampiran 3. Perhitungan Dosis	16
4.	Lampiran 4. Proses Penelitian	17
5.	Lampiran 5 CoA Aloksan	18
6.	Lampiran 6. Analisis Data SPSS	19

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association DM Diabetes mellitus
DM	: Diabetes Mellitus
DMT1	: Diabetes Mellitus Tipe-1
DMT2	: Diabetes Mellitus Tipe 2 GLUT-2 Glucose Transporter 2
GLP-1	: glucagon-like polypeptide-1
GDS	: Glukosa Darah Sewaktu
H0	: Hari ke-0
H10	: Hari ke-10
IDF	: International Diabetes Federation
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: Reactive Oxygen Species
SGLT-2	: sodium-glucose co-transporter
WHO	: World Health Organization

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes mellitus termasuk kasus yang cukup banyak kita ditemukan dimasyarakat Indonesia bahkan masyarakat di berbagai negara. *International Diabetes Federation (IDF)* melaporkan tahun 2021, Indonesia menempati posisi negara dengan jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak kelima didunia yang jumlahnya mencapai 19,48 juta jiwa dengan prevalensi diabetes sekitar 10,6%. Diabetes dikenal sebagai gangguan metabolisme, dicirikan berupa peningkatan kadar gula berada di atas normal. Hal ini dikarenakan kurangnya produksi insulin di sel beta pankreas atau ketidakmampuan sel beta pankreas untuk berfungsi secara baik (Al-Iqso *et al.*, 2019). Pengobatan untuk diabetes dapat menggunakan obat-obat sintetik oral tunggal atau kombinasi hingga pengobatan dengan insulin namun tetap disarankan untuk monitoring efek samping yang mungkin bisa terjadi (Galiccia *et al.*, 2020).

Indonesia adalah negara dengan berbagai macam jenis tumbuhan dengan khasiat yang melimpah. Hal ini mendorong masyarakat mulai beralih untuk menggunakan obat tradisional daripada obat sintesis (Soelistijo *et al.*, 2019). WHO juga merekomendasikan penggunaan tanaman obat untuk pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit karena obat tradisional termasuk salah satu alternatif dalam bidang pengobatan karena efek sampingnya dianggap lebih kecil (Febrinda *et al.*, 2014).

Salah satu tanaman yang bisa dimanfaatkan sebagai alternatif adalah Bawang Dayak, bawang hutan, atau bawang tiwai yang memiliki nama latin *Eleutherine palmifolia* yang merupakan tanaman lokal dari keluarga *Iridaceae*, dibudidayakan luas di Indonesia, khususnya di Pulau Kalimantan. Bawang Dayak digunakan kalangan suku lokal Kalimantan khususnya suku Dayak secara tradisional yang dipercaya untuk pengobatan beberapa penyakit termasuk diabetes (Ahmad *et al.*, 2018). Senyawa utama tanaman ini adalah fenolik, flavonoid naftalena, naftol, antrakuinon dan naphthoquinones seperti *elecanacine*, *eleutherine*, dan *eleutherinone*, yang menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi salah satunya sebagai anti-diabetes dengan mekanisme produksi insulin pada sel- β pankreas menjadi meningkat serta dapat menjadi penghambat α -glukosidase dan α -amilase sehingga mengurangi degradasi karbohidrat di usus halus dan menurunkan jumlah glukosa yang diserap ke aliran darah (Lahrita *et al.*, 2015).

(Hasni *et al.*, 2019) pada penelitiannya menggunakan Bawang Dayak sehingga memperkuat informasi pada dosis 500 mg/kgbb bawang dayak terbukti menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar insulin plasma tikus. (Nurchayawati *et al.*, 2019) juga mendokumentasikan bahwa ekstrak umbi *E. bulbosa* melindungi ginjal tikus Wistar

yang diberikan penginduksi aloksan dengan dosis ekstrak umbi *E. bulbosa* sebesar 400 mg/kgbb. Penelitian lainnya juga melaporkan ekstrak bawang dayak dosis sebesar 400mg/kgbb dapat menurunkan kadar MDA pada tikus jantan yang diinduksi aloksan (Damayanti, 2017).

(Ahmad *et al.*, 2018) juga memperkuat informasi bahwa ekstrak metanol bawang dayak pada dosis 0,5mg/gram berat badan dengan menggunakan tiga metode ekstraksi berbeda menunjukkan penurunan yang signifikan terhadap kadar glukosa darah dengan glibenklamid sebagai kontrol positif.

Pada umumnya masyarakat banyak membeli obat tradisional, dan tidak jarang mengkombinasi obat tradisional dan obat sintetis, dengan tujuan agar efek dari obat sintetis dalam menurunkan kadar gula darah menjadi lebih efektif (Galicia *et al.*, 2020). Sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa kombinasi obat sintetis dengan obat herbal menjadi populer serta lebih unggul daripada pendekatan dengan monoterapi saja (Newsholme, P. et al. 2014). Penggunaan obat yang diberikan bersama obat-obat lain, herbal, dapat memberikan suatu efek atau disebut interaksi obat. Interaksi ini dapat memberikan efek merugikan tetapi juga dapat menguntungkan (Raj Kapoor & Pakkiri Maideen, 2018).

Bawang dayak banyak dipercaya oleh masyarakat sebagai anti-diabetic dan telah teruji secara *in vitro* dan *in vivo* aktivitasnya dalam menurunkan kadar gula darah sehingga ini menjadi awal dari pemberian informasi mengenai interaksi yang terjadi saat penggunaan Bawang dayak dengan obat antidiabetes lainnya, karena sebagian besar belum mengetahui interaksi yang terjadi jika penggunaannya dikombinasikan. Karena itu, sebagai peneliti ingin menginvestigasi apakah ada interaksi ketika mengkonsumsi ekstrak bawang dayak secara bersamaan dengan antidiabetik oral khususnya metformin, apakah dapat mempengaruhi kadar glukosa darah dalam tubuh atau sebaliknya.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan pendahuluan diatas, maka ditemukan rumusan masalah berupa "Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi Metformin dan ekstrak Bawang dayak (*E. palmifolia*) terhadap kadar glukosa darah dan hispatologi organ pankreas dan hati tikus diabetes ? "

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Melihat bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak bawang dayak (*E.palmifolia*) dan metformin terhadap kadar glukosa serta hispatologi organ pankreas dan hati pada tikus putih yang diinduksi Aloksan.

2. Tujuan Khusus

- a. Melihat perubahan nilai glukosa darah tikus yang diberikan metformin dan ekstrak bawang dayak secara bersamaan.
- b. Mengetahui perubahan berat badan pada tikus yang diberikan metformin dan ekstrak bawang dayak secara bersamaan.
- c. Mengetahui pengaruh pemberian metformin dan ekstrak bawang dayak terhadap gambaran hispatologi pankreas tikus diabetes
- d. Mengetahui pengaruh pemberian metformin dan ekstrak bawang dayak terhadap gambaran hispatologi hati tikus diabetes

D. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu

Manfaat pada pengembangan data ilmiah secara umum ialah untuk dapat memberikan informasi penting terhadap penggunaan terapi kombinasi pada diabetes mellitus.

2. Masyarakat

Sedangkan manfaat terhadap terapan keilmuan dimasyarakat ialah sebagai sumber informasi penting dan edukasi tentang pengaruh yang dapat terjadi jika metformin dan ekstrak bawang dayak dikonsumsi secara bersamaan dan diharapkan dapat memberikan pemahaman lebih lanjut terhadap pasien yang kerap menggunakan terapi kombinasi terhadap efek yang dapat ditimbulkan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Umum Interaksi

Interaksi obat adalah salah satu dari delapan kategori masalah terkait obat yang diidentifikasi sebagai peristiwa atau situasi terapi obat yang dapat mempengaruhi hasil klinis pasien. Interaksi obat terjadi ketika farmakokinetik atau farmakodinamik suatu obat di dalam tubuh diubah oleh adanya obat lain, obat herbal, makanan atau minuman, atau zat kimia lainnya (Wisher, et al 2010). Interaksi obat dapat menimbulkan efek yang diinginkan (adverse Drug Interaksi) maupun efek yang tidak diinginkan (Adverse Drug Interaksi), dan biasanya disebabkan oleh peningkatan kadar obat dalam plasma atau penurunan kadar obat dalam plasma. mengorbankan hasil pengobatan. Ideal (Sun dkk., 2023). Meningkatnya frekuensi interaksi obat dan efek samping merupakan akibat dari meningkatnya jumlah dan frekuensi penggunaan apa yang disebut “polifarmasi” atau “perawatan obat penenang ganda” (Wisher, 2010). DDI berkontribusi terhadap 3-4% reaksi obat yang merugikan dan merupakan penyebab utama kematian.

Oleh karena itu, untuk menekan reaksi obat yang merugikan dan mengurangi dampaknya, WHO merekomendasikan untuk memberikan perhatian khusus pada pasien yang menerima terapi polifarmasi atau pengobatan dengan banyak obat (Sun et al., 2023). Interaksi obat dapat menyebabkan peningkatan toksisitas atau penurunan kemanjuran obat yang berinteraksi, terutama untuk obat dengan margin keamanan sempit (indeks terapeutik sempit), seperti glikosida jantung atau obat yang memerlukan dosis tepat, dianggap signifikan secara klinis. Kontrol (antikoagulan, antihipertensi, antidiabetes) (Pramesthi et al., 2022).

1. Mekanisme Interaksi obat

Interaksi herbal-obat merupakan efek farmakologis atau respons klinis terhadap pemberian produk herbal dan obat modern secara simultan (Sun et al., 2023). Interaksi ini dapat mempengaruhi kemanjuran dan keamanan klinis melalui interaksi aditif, sinergis, atau antagonis antara bahan herbal dan molekul obat (Pramesthi dkk., 2022). Interaksi farmakokinetik adalah interaksi obat yang mempengaruhi proses penyerapan, distribusi (atau pengikatan protein), metabolisme, atau ekskresi. Memahami interaksi farmakokinetik dapat membantu mencegah interaksi yang berpotensi serius. Hubungan antara konsentrasi obat pada tempat kerja (biasanya reseptor) dan efek obat yang bersangkutan disebut interaksi farmakodinamik. Interaksi negatif atau merugikan cenderung mendapat perhatian lebih karena alasan keamanan, sedangkan efek aditif/sinergis dapat meningkatkan efek farmakologis yang diinginkan. Interaksi obat-herbal yang sinergis

dapat menurunkan dosis suatu obat dengan efek terapeutik yang sama dibandingkan bila dikonsumsi sendiri (Gupta et al., 2017).

2. Interaksi

Interaksi obat dapat terjadi ketika dua obat atau lebih diberikan pada saat yang bersamaan serta penambahan makanan, jamu ataupun minuman. Interaksi yang terjadi dapat berakibat menguntungkan ataupun merugikan serta interaksi obat juga dapat meningkatkan atau menurunkan efek terapeutik ataupun efek samping suatu obat (Wisher, 2010).

a. Interaksi Obat

Interaksi obat terjadi ketika suatu obat bereaksi dengan obat lain sehingga mengganggu efektivitas obat dan mengurangi, meningkatkan, atau bahkan menghilangkan efektivitas obat. Hal ini terjadi bila dua atau lebih obat diberikan secara berurutan (Abubakar et al, 2015)

b. Interaksi Obat, Makanan, dan Minuman

Diketahui bahwa makanan dapat menyebabkan perubahan penting secara klinis dalam penyerapan obat melalui efek pada motilitas gastrointestinal atau pengikatan obat (Baxter, 2008). Oleh karena itu, beberapa obat tidak boleh dikonsumsi bersama makanan. Interaksi obat-makanan dapat terjadi dengan obat resep, obat bebas, produk herbal, dan suplemen makanan. Beberapa interaksi yang terjadi bisa berbahaya, namun ada pula yang bermanfaat dan tidak menyebabkan perubahan pada kesehatan fisik Anda. Obat dalam makanan dan minuman berinteraksi dalam banyak cara, termasuk perubahan cara obat dipecah (dimetabolisme) di dalam tubuh (Abubakar et al, 2015)

c. Interaksi Herbal-Obat

Interaksi herbal-obat adalah efek farmakologis atau respons klinis terhadap pemberian bersamaan produk herbal dan obat-obatan modern (Prameshti et al., 2022). Interaksi ini dapat berdampak pada kemanjuran dan keamanan klinis melalui interaksi aditif, sinergis, atau antagonis antara bahan herbal dan molekul obat (Gupta et al., 2017). Tujuan dari pengobatan herbal ini adalah untuk memberikan kesan bahwa obat tersebut terdiri dari bahan-bahan alami dan bebas dari berbagai racun. Faktanya, penggunaannya telah terbukti dapat menimbulkan efek samping yang serius, terutama akibat interaksi dengan obat herbal yang diresepkan (Cusinato et al., 2019)

3. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antar obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang sama dan dapat bersifat aditif, sinergis, atau antagonis tanpa mengubah kadar obat dalam plasma (Prameshti et al., 2022). Interaksi farmakodinamik dapat ada 2 jika dilihat secara umum yakni interaksi langsung

dan interaksi tidak langsung. Interaksi langsung terjadi ketika dua atau lebih obat bekerja pada reseptor yang sama atau berbeda, namun hasil akhir dari tindakannya sama atau hampir sama. Interaksi dua obat pada reseptor yang sama disebut antagonisme dan sinergisme. Efek aditif terjadi ketika dua obat dengan efek farmakologis yang sama diberikan secara bersamaan. Mekanisme ini sering kali berkontribusi terhadap reaksi obat yang merugikan. Antagonisme mengacu pada suatu kondisi di mana efek dari dua obat pada tempat yang sama berlawanan atau dinetralkan. Antagonisme dibedakan menjadi antagonisme kompetitif dan antagonisme nonkompetitif, sedangkan sinergisme merupakan interaksi dimana efek dua obat saling menguatkan satu sama lain. Interaksi tidak langsung terjadi bila suatu obat mempunyai efek yang berbeda dengan obat lain, namun efek obat yang satu dapat mengubah efek obat yang lain (Cusinato et al., 2019)

4. Tingkat keparahan interaksi obat

Obat Tingkat keparahan interaksi sangat tinggi. Penting untuk menilai risiko dan manfaat pengobatan alternatif. Efek samping dari sebagian besar interaksi dapat dihindari dengan melakukan penyesuaian dosis yang tepat atau mengubah jadwal pemberian dosis. Ketiga tingkat keparahan tersebut didefinisikan sebagai berikut (Abubakar et al 2015)

a. Tingkat Keparahannya minor

Suatu interaksi memiliki tingkat keparahan rendah jika dampaknya biasanya kecil. Hasilnya mungkin mengganggu atau tidak terlihat, namun tidak mempengaruhi keberhasilan pengobatan secara signifikan. Biasanya tidak diperlukan pengobatan tambahan (Gupta, et al 2017)

b. Tingkat Keparahannya moderat

Suatu interaksi tergolong tingkat keparahan sedang jika efek yang ditimbulkan kemungkinan besar akan menyebabkan perburukan kondisi klinis pasien. Perawatan tambahan, rawat inap, atau perawatan rawat inap jangka panjang mungkin diperlukan (Gupta et al. 2017).

c. Tingkat Keparahannya Major

Interaksi yang kemungkinan mengancam jiwa atau berpotensi menimbulkan kerugian yang berkepanjangan diklasifikasikan sebagai Keparahannya (Gupta et al. 2017)

B. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus adalah sekumpulan gejala yang timbul pada seseorang disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif yang dilatar belakangi resistensi insulin. Menurut *American Diabetes Association* (2017) Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik

hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (*American Diabetes Association*, 2013). Titik fokus dari pengobatan DM umumnya pada pengawasan kadar glukosa, meminimalisir terjadinya komplikasi, dan meningkatkan harapan dan kualitas hidup penderita DM (Dipiro, 2008).

1. Epidemiologi

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang banyak diderita oleh penduduk dunia, menurut WHO, populasi diabetes terus meningkat tercatat pada tahun 2015, 415 juta jiwa menderita diabetes mellitus dan diperkirakan pada tahun 2040 jumlahnya akan menjadi 642 juta jiwa. Di Indonesia tercatat pada tahun 2017 terdapat 10,5 juta penderita DM dan diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya. Angka tersebut menjadikan Indonesia sebagai Negara keenam tertinggi jumlah penderita DM di dunia (IDF,2017).

Penelitian Riskesdas (2018) juga menunjukkan peningkatan penderita DM dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun (2018), sehingga persentase angka kematian akibat Diabetes di Indonesia menduduki urutan ke-6 dengan nilai persentase 6%. Prevalensi Diabetes terus meningkat setiap tahunnya dan populasi wanita menduduki nilai tertinggi. Faktor resiko utama dari Diabetes di Indonesia ialah kelebihan berat badan, diikuti dengan kurangnya aktivitas fisik dan obesitas (World Health Organization, 2016)

2. Klasifikasi

Klasifikasi Diabetes mellitus berdasarkan etiologinya menurut *American Diabetes Association* 2010 secara garis besar dibagi ke dalam 4 tipe yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional serta diabetes tipe lain.

a. Diabetes Mellitus tipe 1

Pada DM tipe 1, terjadi akibat kerusakan sel-sel beta pankreas, yang menyebabkan penurunan produksi insulin, sehingga memerlukan pengobatan berupa insulin eksogen (Kemnakes, 2020). DM tipe 1 juga memiliki karakteristik dimana terjadi defisiensi absolut pada fungsi sel- β pankreas. Kondisi tersebut merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan ditemukannya anti insulin atau antibodi sel anti-islet dalam darah dan adanya parameter-parameter sistem imun ketika sel- β mengalami kerusakan (WHO, 2014) dan reaksi autoimun umumnya terjadi setelah waktu yang panjang (sekitar 9-13 tahun). Akhirnya, insulin yang dibutuhkan tubuh tidak dapat terpenuhi karena adanya kekurangan sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin. Oleh karena itu, diabetes tipe 1 membutuhkan terapi insulin, dan tidak akan merespon insulin yang menggunakan obat oral (Galiccia et al, 2020)

b. Diabetes mellitus tipe 2

Diabetes tipe 2 biasanya terjadi pada usia dewasa (WHO, 2014). Karakteristik dari Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) diantaranya adanya resistensi insulin dan kurangnya sekresi insulin. Diabetes ini tak tergantung insulin/*noninsulin dependent diabetes* (NIDDM). Diabetes tipe 2 ini diakibatkan kurangnya fungsi insulin akibat resistensi insulin. Seringkali diabetes tipe 2 didiagnosis beberapa tahun setelah onset, yaitu setelah komplikasi muncul sehingga tinggi insidensinya sekitar 90%- 95% dari penderita DM di seluruh dunia dan sebagian besar merupakan akibat dari memburuknya faktor risiko seperti kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik (WHO, 2014).

c. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional didefinisikan sebagai gangguan toleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan dan akan Kembali normal setelah melahirkan. Wanita dengan diabetes gestasional memiliki peningkatan risiko komplikasi terjadi sekitar 7% dari total seluruh masa kehamilan. Diabetes Gestasional terjadi ketika ada hormon antagonis insulin yang berlebihan saat kehamilan. Hal ini menyebabkan keadaan resistensi insulin dan glukosa tinggi pada ibu (IDF, 2014).

b. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Diabetes melitus tipe khusus merupakan diabetes yang terjadi karena adanya kerusakan pada pankreas yang memproduksi insulin, mutasi gen, obat, dan zat kimia, serta mengganggu sel beta pancreas pengaruh sehingga mengakibatkan kegagalan dalam menghasilkan insulin secara teratur sesuai dengan kebutuhan tubuh (Kemenkes, 2019)

3. Patofisiologi Diabetes

Sel beta pankreas adalah sel yang memiliki peranan yang sangat penting dibanding sel lain yang terdapat pada seperti sel alfa dan sel delta pankreas. Gangguan fungsi sel beta terjadi baik karena faktor genetik maupun faktor lingkungan. Sel beta pankreas dipengaruhi oleh regenerasi sel beta pankreas, mekanisme selular pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta pankreas dan kegagalan kompensasi beban metabolik dan apoptosis sel (Decroli, 2019).

Patofisiologi utama penyebab kasus diabetes melitus yang diturunkan oleh gen adalah adanya kelainan pada sensitivitas insulin dan kelainan pada sel beta pankreas. Resistensi insulin dapat terjadi pada populasi penderita obesitas dalam hal ini insulin yang diproduksi tidak mampu bekerja optimal di sel otot dan hati, saat insulin yang dihasilkan tidak mampu mengimbangi glukosa yang ada maka akan terjadi hiperglikemia yang jika dalam waktu lama ada beprogres menjadi DM2 (Soelistijo, et al 2019).

Pada DM2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin, sebelum diagnosis diabetes tipe 2 dilakukan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, DM2 akan dilakukan ketika sel beta pankreas tidak dapat lagi memproduksi insulin secara optimal sehingga akan meningkatkan terjadinya resistensi insulin, terjadi penurunan fungsi sel pankreas sebesar 50%. Pada tahap lanjut DM2 fungsi sel beta pankreas diganti dengan jaringan amyloid sehingga produksi insulin akan mengalami penurunan dan secara klinis telah menyerupai diabetes tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut (Soelistijo, et al 2019). Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel beta pankreas yang terdiri dari rangkaian asam amino. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel β pancreas maka insulin akan disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Rahman, et al 2021).

Proses produksi insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin atau prekursor hormon insulin yang berlangsung di sel β reticulum endoplasma. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin, yang kemudian disimpan dalam gelembunggelembung (secretory vesicles), dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan peptida-C (C-peptide) yang sudah siap disekresikan bersamaan melalui membran sel (Rahman, et al 2021).

4. Terapi Diabetes Mellitus

Tujuan terapi penderita bagi penderita DM secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes dan secara khusus adalah pengendalian hiperglikemia, tekanan darah, berat badan dan lipid. Terdapat dua bagian terapi diabetes mellitus yakni :

a. Terapi Non-Farmakologi

Perlunya terapi non farmakologi kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku yang lebih baik. Terapi non-farmakologi dititik beratkan pada dua hal yaitu diet dan aktivitas. Terapi perbaikan nutrisi pada pasien DM sangat direkomendasikan. Fokus yang diharapkan ialah segala asupan makanan yang dianjurkan untuk penderita diabetes terdiri dari: karbohidrat (45-65% total asupan energi, lemak (20-25% kebutuhan kalori), protein (10-20% total asupan energi), natrium (3000 mg atau setara dengan 1 sendok teh), serat (± 25 g/1000 kkal/hari), pemanis alternative (pemanis masih aman digunakan jika tidak melebihi batas penggunaan tetapi fruktosa tidak dianjurkan) (Levesque, 2017).

Aktivitas seperti olahraga bertujuan untuk dapat mengurangi resistensi insulin, menurunkan berat badan, hingga mengurangi beberapa komplikasi yang dapat terjadi. dan merupakan sarana atau media untuk meningkatkan derajat kesehatan melalui

upaya promotif preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Olahraga yang disarankan untuk penderita Diabetes yaitu bersifat CRIPE (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive*) dengan intensitas 150 menit/minggu untuk mengurangi berbagai faktor resiko yang dapat terjadi (Upadhyay *et al.*, 2018).

b. Terapi Farmakologi

Prinsip terapi farmakologi adalah memperbaiki kondisi metabolik sehingga penderita dapat hidup normal. Pencapaian yang diharapkan yaitu mempertahankan konsentrasi gula darah pada rentang normal dan mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang. Terapi farmakologi itu terdiri dari obat antihiperqlikemik oral dan insulin. Obat anti hiperqlikemik oral ini diberikan pada pasien yang tidak memberikan respon terhadap setidaknya 3 bulan diet rendah karbohidrat dan energi disertai aktivitas fisik yang dianjurkan, dimana setelah upaya perubahan pola hidup, kadar glukosa darah tetap di atas 200 mg/dL apabila diukur secara acak dan HbA_{1c} di atas 6,0% (Levesque, 2017).

Pengobatan yang digunakan pada terapi antidiabetes terbagi menjadi 2 yaitu terapi insulin dan terapi obat hipoglikemik oral.

1. Terapi Insulin

Terapi insulin banyak diberikan pada pasien diabetes tipe 1. Pada diabetes tipe 1, sel β kelenjar pankreas rusak, sehingga tidak dapat memproduksi insulin, sehingga penderita harus mendapat insulin eksogen untuk membantu proses metabolisme dalam tubuh. Pada pasien diabetes mellitus tipe 2, sebagian besar tidak memerlukan terapi insulin (Unger *et al.*, 2017)

Insulin merupakan terapi yang paling tepat bagi pasien dengan kadar HbA_{1c} yang tinggi. Insulin merupakan hormon anabolik dan antikatabolik yang berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Insulin tersedia dalam bentuk *rapid acting/prandial* (seperti lispro, aspart, glisine), *short-acting* (seperti *human regular*), *intermediate-acting* (seperti *human isophane*), dan formulasi premix (Lawrence, et al 2011)

2. Terapi Obat Diabetes Mellitus Oral :

Bedasarkan cara kerjanya Obat Antidiabets dibagi menjadi 5 :

1). Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

a). Sulfonilurea

Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek sampingnya yaitu hipoglikemik dan peningkatan berat badan. Obat golongan sulfonilurea bekerja dengan cara menstimulasi sel-sel beta pankreas untuk mensekresi insulin, menurunkan ambang sekresi insulin dan meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa. Pada

penggunaan jangka panjang atau dosis yang besar dapat menyebabkan hipoglikemia (Upadhyay *et al.*, 2018)

b). Glinid

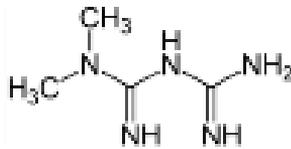
Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea dengan cara penekanan dan peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat, yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalasin). Obat ini diabsorpsi secara cepat melalui hati dan dapat menurunkan glukosa postprandial (Perkeni, 2015).

2). Penambah Sensitivitas Insulin

a). Biguanid

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin hanya menurunkan kadar glukosa darah sampai normal dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan tidak menyebabkan hipoglikemia (Perkeni, 2015). Obat ini juga menekan nafsu makan hingga berat badan tidak meningkat, sehingga cocok diberikan pada penderita yang *overweight*. Beberapa contoh produk golongan biguanid yang beredar di Indonesia adalah metformin, buformin, dan ferformin. Metformin adalah salah satu obat yang paling sering digunakan dan menjadi terapi lini pertama. Metformin (1,1-dimethylbiguanide) dianggap dapat membuat peka insulin tanpa harus menstimulasi sekresi insulin sehingga akan menjaga kadar glukosa dalam rentang normal (Padhi, et al 2020).

Metformin diberikan sebagai terapi awal pada DM tipe 2 bersama dengan perubahan pola hidup, kemudian diikuti pemberian insulin. Metformin mampu menurunkan kadar HbA_{1c} sebesar 1,5% sebagai monoterapi dan mampu menurunkan sedikit berat badan. Berdasarkan *Diabetes Prevention Program Cohort*, metformin mampu mereduksi resiko prediabetes akan diabetes mellitus tipe 2 sebanyak 31% jika dibandingkan dengan plasebo. Terapi ini dapat berguna bagi individu yang mengalami prediabetes yang gagal dalam memodifikasi gaya hidup (Dissanayake *et al.*, 2017). Peningkatan kadar glukosa darah pada DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Oleh karena itu, tujuan pengobatan pada DM tipe 2 adalah untuk mencapai dan menjaga kadar normal glukosa darah.



Gambar 1. Struktur Metformin (Padhi et al., 2010).

Metformin sudah digunakan lebih dari 40 tahun dalam pengobatan DM tipe 2. Metformin menurunkan produksi glukosa hepatic dengan menghambat glukoneogenesis, meningkatkan sensitivitas insulin, melalui peningkatan ambilan dan pemakaian glukosa pada jaringan perifer, sehingga metformin disebut “*Sensitizer insulin*” (Padhi, et al 2020). Metformin juga bekerja dengan mengaktifkan enzim adenosine monophosphate kinase (AMPK) yang bekerja dalam mengambat asam lemak bebas, sintesis kolesterol, glukoneogenesis, dan lipogenesis serta menstimulasi ambilan glukosa, glikolisis, dan oksidasi asam lemak. Selain itu dapat meningkatkan stimulasi insulin reseptor fosforilasi, dan stimulasi translokasi GLUT4 ke membrane plasma. Meskipun memiliki berbagai macam target fisiologis, metformin mampu meningkatkan penggunaan glukosa perifer dikarenakan metformin tidak mampu meningkatkan sekresi insulin dan mampu menjaga kadar glukosa selama beberapa tahun penggunaan. Metformin 500 mg digunakan disaat makan dengan sekali atau dua kali pemberian per hari dan dapat ditingkatkan menjadi 850 atau 1000 mg dua kali per hari setelah seminggu penggunaan, jika tidak terjadi efek samping pada saluran pencernaan. Metformin dapat digunakan dengan dosis maksimal 2000 mg/hari, memiliki kontraindikasi pada pasien dengan riwayat metabolik asidosis, termasuk juga penyakit ginjal kronis stadium 4 dan 5, gagal hati, gagal jantung kongestif, operasi major, sepsis, pecandu alkohol, dan penggunaan iodine intravena selama 24 jam (Dissanayake *et al.*, 2017)

Selain efek gastrointestinal, metformin juga dapat menyebabkan asidosis laktat. Asidosis laktat dapat terjadi di sini karena efek biguanida yang meningkatkan produksi dan menurunkan pembersihan asam laktat, yang kemudian dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi laktat intraseluler. Perubahan konsentrasi laktat yang terjadi akan mengubah kapasitas redoks intraseluler dari metabolisme aerobik menjadi metabolisme anaerobik (Rena et al., 2017). Asidosis laktat merupakan yang paling berbahaya dari berbagai efek samping yang ditimbulkan metformin. Untuk mencegah asidosis laktat, terdapat berbagai kontraindikasi penggunaan metformin, misalnya pada penderita penyakit ginjal, penyakit hati,

alkoholisme, pankreatitis, gagal napas, syok kardiovaskular, asidosis metabolik, ketoasidosis, diabetes, defisiensi vitamin B12, dan sepsis (Padhi, et al 2020).

b). Tiazolidindion

Thiazolidindione Thiazolidindione adalah agonis gamma reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom. Kelompok ini bekerja menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan penyerapan glukosa perifer. Thiazolidione dikontraindikasikan pada penyakit jantung karena dapat meningkatkan resistensi cairan dan memperburuk edema pada penyakit jantung (Perkeni, 2015)

3). Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan

Obat penghambat penyerapan glukosa di saluran cerna Obat ini bekerja dengan cara mengurangi penyerapan glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan gula darah setelah makan. Efek samping yang mungkin terjadi antara lain penumpukan gas di usus sehingga menyebabkan kembung (Perkeni, 2015).

4). Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase IV*)

Inhibitor DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase IV*) Obat yang termasuk golongan inhibitor DPP-IV menghambat aktivitas enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap pada konsentrasi tinggi dalam bentuk aktifnya yang dinamis. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon bergantung pada glikemik (*glucose-dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin (Padhi, et al 2020).

5). Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

Inhibitor SGLT-2 adalah obat antidiabetik oral golongan baru yang menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus kontortus distal ginjal dengan menghambat aktivitas glukosa SGLT -2. mengangkut. Obat golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin (Perkeni, 2015).

C. Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia*)

1. Klasifikasi

Dayak *Eleutherine Palmifolia* (Mill.) Urb. diperoleh dari Kota Samarinda Kalimantan Timur (Gambar 2). Di Indonesia tanaman ini tersebar luas di Pulau Kalimantan dan masyarakat lokal Kalimantan sudah lama memanfaatkannya sebagai obat tradisional. Bagian umbinya banyak dimanfaatkan dan banyak penelitian sudah mulai memanfaatkan daun bawang dayak. Genus *Eleutherine* mencakup 13 spesies, termasuk *Eleutherine americana*, *Eleutherine Bulbosa*, *Eleutherine plicata* dan *Eleutherine latifolia* (Febrinda et al., 2014). Di Indonesia banyak sekali nama tanaman ini, antara lain bawang tiwai, bawang hantu, dan bawang arab.



Gambar 2. Umbi bawang Dayak *Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr.

2. Morfologi

Bawang dayak hadir dalam berbagai bentuk dan jenis. Keistimewaan tanaman ini adalah umbinya berwarna merah dan permukaannya sangat halus (Galingging, 2009). Bawang dayak merupakan tanaman herba yang tingginya mencapai 50 cm. Batangnya tumbuh tegak atau melengkung, mempunyai umbi berbentuk kerucut dan berwarna merah. Jenis daunnya ada dua, yang satu berbentuk pita dengan ujung runcing, dan yang satu lagi berbentuk seperti batang pohon. Bunga sederhana berwarna putih muncul di ketiak 10 daun bagian atas. Kotak buah berbentuk lonjong dengan tepi melengkung. Ketika matang, ia terbuka menjadi tiga ruang yang berisi banyak biji. Bentuk bijinya bulat atau hampir persegi (Dayar, et al 2022)

3. Manfaat

Berdasarkan penelitian Lahrita *et al.*(2008) menunjukkan bahwa bawang dayak yang diuji secara in-vitro dengan menggunakan HPLC diketahui bahwa terdapat komponen yang diisolasi yakni *eleutherol*, *eleutherinoside A*, dan *eleuthoside B*. Berdasarkan jumlah dan aktivitas penghambatan tiap naftalen pada keseluruhan ekstrak, aktivitas penghambatan umbi bawang *E. americana* terhadap alfa-glukosidase terdapat pada dari senyawa eleutherinoside A (IC50 – 0,5mM; yield = 5mg/50g sampel), kemampuan penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase ini,

menunjukkan bahwa bawang dayak memiliki potensi sebagai agen antidiabetik yang dapat membantu mengatasi peningkatan kadar gula karena jumlah monosakarida yang dapat diserap oleh usus halus berkurang.

Ahmad *et al*(2018), menemukan bahwa penggunaan tiga metode ekstraksi yang berbeda pada ekstrak metanol dari umbi *E. palmifolia* menyebabkan penurunan tingkat toleransi glukosa pada tikus albino Swiss. Di sisi lain, penelitian yang dilakukan oleh Nurcahyawati *et al* (2018) menyatakan bahwa ekstrak umbi *E. bulbosa* memiliki efek protektif terhadap ginjal tikus Wistar yang diinduksi aloksan, dengan dosis 400 mg/kg ekstrak umbi *E. bulbosa* cukup untuk melindungi ginjal dari degenerasi tubulus, nekrosis tubular dan globular, serta infiltrasi interstisial.

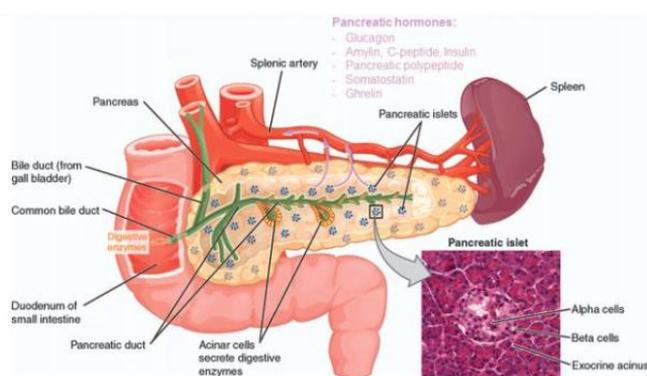
4. Kandungan Kimia

Umbi bawang tiwai mengandung berbagai macam senyawa aktif yaitu senyawa metabolit sekunder seperti golongan fenolik, flavonoid triterpenoid, kuinon, naftokuinon dan juga mengandung minyak atsiri yang ampuh untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit (Dayar *et al.*, 2022). Beberapa kandungan kimia bawang tiwai yang telah dilaporkan yaitu golongan adalah tanin, polifenol, flavonoid, kuinon, naftokuinon glikosida, asam stearat, asam galat. Senyawa naphthoquinonens dan turunannya banyak ditemukan dalam bawang tiwai *seperti elecanacine, eleutherol, eleutherine, elethernone* (Annisa, et al 2020). Selain itu, umbi bawang tiwai mengandung senyawa-senyawa turunan dari anthrakinon, yaitu senyawa *eleutherin, isoeleutherin*, dan senyawa-senyawa sejenisnya. Senyawa lakton *eleutherol* dan senyawa turunan *pyron* yang disebut *eleutherinol* (Dayar *et al.*, 2022). Senyawa bioaktif yang terkandung dalam umbi bawang dayak mislanya Flavonoid dan alkaloid adalah sumber antioksidan tinggi sehingga agen dapat digunakan untuk antidiabetes dengan bekerja memperbaiki dan melindungi sel β pankreas serta merangsang pelepasan insulin (Febrinda, et al 2014) Tanin sebagai agen hipoglikemik bekerja dengan menghambat α glukosidase yang bermanfaat untuk menunda absorpsi glukosa setelah makan sehingga menghambat kondisi hiperglikemia. Senyawa lain berupa saponin sebagai antioksidan yang sangat baik dalam pengobatan penyakit diabetes melitus dengan meningkatkan ekspresi Glut-4 serta pelepasan insulin pada sel beta pankreas (Omar, et al 2022)

D. Anatomi dan Histologi

1. Pankreas

Pankreas adalah bagian dari sistem pencernaan yang menciptakan dan mengeluarkan enzim pencernaan ke dalam usus. Ini juga merupakan organ endokrin yang menciptakan dan mengeluarkan hormon ke dalam darah untuk mengontrol metabolisme dan menyimpan energi ke seluruh tubuh. (Longnecker, et al 2014) Bagian eksokrin mengeluarkan larutan air alkali dan enzim pencernaan melalui saluran pankreas ke dalam saluran pencernaan. Di antara sel-sel eksokrin pankreas terdapat kelompok atau “pulau kecil” sel endokrin yang disebut pulau Langerhans.

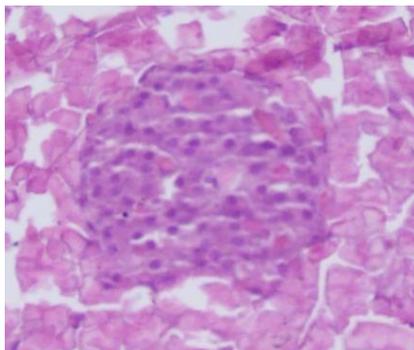


Gambar 3. Anatomi Pulau Langerhans (Longnecker, et al 2014)

Pulau Langerhans yang menyusun pankreas endokrin terlalu kecil untuk terlihat pada pemeriksaan makroskopis. Ukuran pulau kecil bervariasi secara signifikan sekitar 70% dalam kisaran diameter 50–250 μm pada manusia dengan diameter rata-rata 100–150 μm . Pulau kecil tersebut tersebar di seluruh lobulus pankreas dan ada beberapa besar pulau terletak di sepanjang saluran pankreas utama dan saluran pankreas interlobular.

Sebagian besar pulau berbentuk lingkaran atau elips, namun bentuknya bisa tidak beraturan, terkadang mencerminkan tekanan dari struktur yang berdekatan, sering kali berupa kanal atau batas bidang jaringan. (Longnecker, et al 2014) Sebagian besar gambar histologis berasal dari jaringan manusia. Pada bagian yang diwarnai dengan hematoxylin dan eosin (H&E), asam nukleat (DNA dan RNA) diwarnai biru; Sebagian besar protein dan karbohidrat memiliki warna yang bervariasi dari merah muda hingga merah. Bagian jaringan pada gambar ini menggambarkan perkembangan jaringan eksokrin sentral (panah) yang dikelilingi oleh sel mesenkim primitif dan hematopoietik

pada perkiraan usia kehamilan 5 minggu. Jaringan kistik terdiri dari jaringan tubulus yang saling berhubungan (Longnecker et al., 2014).

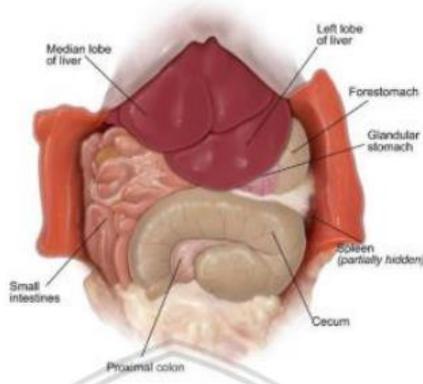


Gambar 4. Pankreas Tikus putih (H&E) (Dokumentasi pribadi)

Pankreas berperan penting dalam mensekresi hormon insulin dan glukagon. Namun, gangguan interaksi antara hormon dan peptida terkait dapat menyebabkan gangguan metabolisme seperti diabetes tipe 2 (T2D). Pankreas berperan penting dalam mengatur pencernaan makronutrien dan homeostasis metabolisme/energi dengan melepaskan berbagai enzim pencernaan dan hormon pankreas.

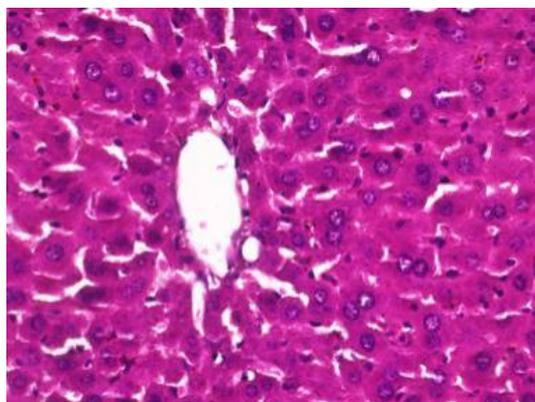
2. Hati

Hepar salah satu organ di dalam tubuh yang berfungsi penting sebagai penetral racun. Hepar berperan langsung atas biotransformasi zat-zat berbahaya menjadi zat-zat yang tidak berbahaya. Proses ini menyebabkan sel hepar mudah sekali mengalami kerusakan baik berupa kerusakan struktur sel maupun gangguan fungsi pada hepar (Aisyah, et al 2015). Hepar tikus dibagi kedalam empat lobus utama yang saling berhubungan. Lobus tengah terdiri dari kanan dan kiri oleh bifurcartio yang dalam. Lobus kiri tidak terbagi sedangkan lobus kanan terbagi secara flat menjadi bagian front dan back. Lobus belakang terdiri dari dua lobus berbentuk daun yang berada di sebelah dorsal dan ventral dari throat sebelah kurvatura dari lambung (gong, et al 2023).



Gambar 5. Letak anatomi hepar tikus (Treuting *et al.*, 2018).

Setiap lobus terdiri kurang lebih satu juta lobulus yang dibentuk di pada bagian vena sentralis yang bermuara ke dalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava. Sel hepar berbentuk heksagonal yang disebut hepatosit. Sel hepatosit merupakan unit utama pada hepar sel-sel ini berkelompok membentuk lempengan-lempengan yang saling berhubungan, diantara sel hepatosit terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid (Gong, *et al* 2023). Sinusoid salah satu cabang vena porta serta arteri hepatica yang merupakan kapiler diantara lempengan sel hepar. Sinusoid merupakan pembuluh yang melebar tidak teratur dan terdiri dari satu lapisan sel-sel endotel. Sel-sel endotel yang berada dekat dengan sinusoid hati dipisahkan oleh celah disse. Pada sinusoid terdapat sel kupffer. Sel kupfer memiliki peran dalam pengangkutan eritrosit yang sudah mati dan zat asing keluar dari sirkulasi (Junqueira dan Carneiro, 2011). Aisyah (2015) menyatakan bahwa hepar mendapatkan suplai darah dari arteri hepatica yang berisi darah kaya oksigen dan dari vena porta berisi darah deoksigenasi yang berisi nutrisi, obat-obatan, mikroba dan hingga bahan toksin yang diabsorpsi pada saluran pencernaan traktus gastrointestinalis. Cabang dari arteri hepatica maupun vena porta membawa darah ke sinusoid yang kaya oksigen, nutrisi dan beberapa substansi toksik yang diterima oleh hepatosit. Produk yang dihasilkan oleh hepatosit dan nutrisi yang dibutuhkan oleh sel lain diekskresikan kembali ke darah yang kemudian dialirkan ke vena sentralis melewati vena hepatica.

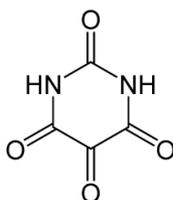


Gambar 6. Struktur mikroanatomi hepar tikus (*Dokumentasi Pribadi*)

Fungsi hati yakni metabolisme karbohidrat lalu menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat. Fungsi hati juga pada metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat (Janquiera, et al 2002).

E. Alloxan

Alloxan atau 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion merupakan komponen organik derivat urea, yang bersifat karsinogen dan analog sitotoksik glukosa. Komponen dengan rumus molekul $C_4H_2N_2O_4$ dengan bobot molekul 142,06 sering digunakan sebagai agen penginduksi diabetes. Aloksan merupakan turunan urea yang bersifat hidrofilik dan tidak stabil.



Gambar 7. Aloksan (Ighodaro, et al 2018).

Aloksan biasa digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan demonstrate diabetes seperti kelinci, tikus dan mencit. Pada tikus, aloksan dapat mengganggu respon keseimbangan kadar glukosa dalam darah sehingga juga mengubah konsentrasi plasma darah yang diikuti dengan perubahan struktur pada sel β pankreas dan kematian sel

terjadi. Tingkat keparahan penyakit diabetes yang ditimbulkan aloksan bisa diatur dengan memvariasikan dosis aloksan yang diberikan pada hewan coba (Ighodaro, et al 2018). Dosis yang biasa digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus yaitu 65 mg/kgBB diberikan secara intravena. Jika diberikan secara intraperitoneal atau subkutan dosis yang diberikan 2-3 kali lebih besar. Aloksan dosis tunggal yang diberikan pada semua jenis hewan coba, yaitu sebanyak 140-180 mg/kgBB, diencerkan dengan aquades 5% b/v dan diberikan melalui vena marginalis kelinci atau secara intraperitoneal pada mencit atau tikus (Lenzen, 2008) Aloksan memiliki bentuk yang mirip dengan glukosa sehingga akan diambil secara selektif dan terakumulasi pada sel β pankreas. Kesamaan bentuk ini memungkinkan aloksan ditransport ke dalam sitosol dengan bantuan transporter glukosa (GLUT2) menuju membran plasma sel β .

Aloksan kemudian mengalami reaksi reduksi-oksidasi yang menghasilkan produk yang sitotoksik dan akhirnya akan menyebabkan nekrosis secara selektif pada sel β pankreas. Aloksan juga dilaporkan mengganggu keseimbangan partikel Ca^{2+} intrasel dimana partikel ini berkontribusi dalam menyebabkan kerusakan sel β pada pulau langerhans. Efek biologis lain yang juga disebabkan oleh aloksan yaitu dapat menghambat secara selektif sekresi α yang dirangsang oleh glukosa melalui penghambatan terhadap enzim glukokinase. Penghambatan glukokinase dapat mengurangi oksidasi glukosa dan pembentukan ATP yang akhirnya dapat menekan sekresi α (Terayama, et al 2017).

Alloxan yang tersedia dalam bentuk alloxan-monohidrat yang bersifat hidrofilik merupakan analog glukosa yang bersifat toksik bagi sel β pankreas. Glukosa bersifat hidrofilik dan tidak mampu menembus lapisan *lipid bilayer* untuk menuju sitosol. Oleh karenanya *glucose transporter 2* (GLUT2) yang berlokasi pada membran plasma sel akan mentransportasikan glukosa untuk dapat memasuki sel. Pada waktu yang bersamaan, dikarenakan strukturnya yang mirip dengan glukosa, alloxan memasuki sel yang ditransportasikan oleh GLUT2 dan menyebabkan bio-akumulasi secara selektif juga menimbulkan toksisitas pada sel dengan meningkatkan ROS. N-substitusi pada alloxan akan memproduksi derivat alloxan yang bersifat lipofilik sehingga mampu dengan mudah melewati *lipid bilayer* tanpa dibantu oleh GLUT2 (Ighodaro, et al 2018).

F. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Hewan coba dapat diklasifikasikan menjadi dua model yaitu hewan coba yang diinduksi secara genetik maupun hewan coba yang diinduksi secara non genetik. Model hewan coba yang diinduksi oleh genetik secara langsung akan menyebabkan permodelan abnormal secara langsung. Sedangkan hewan coba yang diinduksi non genetik merupakan permodelan hewan coba yang dapat diubah status fisiologisnya melalui proses pembedahan dan pemberian zat kimia untuk permodelan abnormal pada hewan coba (Dorothy, 2012; Maurer & Quimby, 2015).

Pemodelan diabetes hewan coba harus dapat menggambarkan patofisiologi DM seperti pada manusia. Pemodelan diabetes non genetik adalah pemodelan membuat hewan normal menjadi diabetes dengan cara menginduksikan zat kimia tertentu seperti contohnya streptozotisin dan aloksan (Szkudelski, 2001). Tikus adalah mamalia pengerat, sering digunakan untuk penelitian, karena tikus merupakan hewan uji yang mewakili kelas mamalia sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia.

Klasifikasi tikus putih :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rhodentia

Familia : Muridae

Genus : Rattus

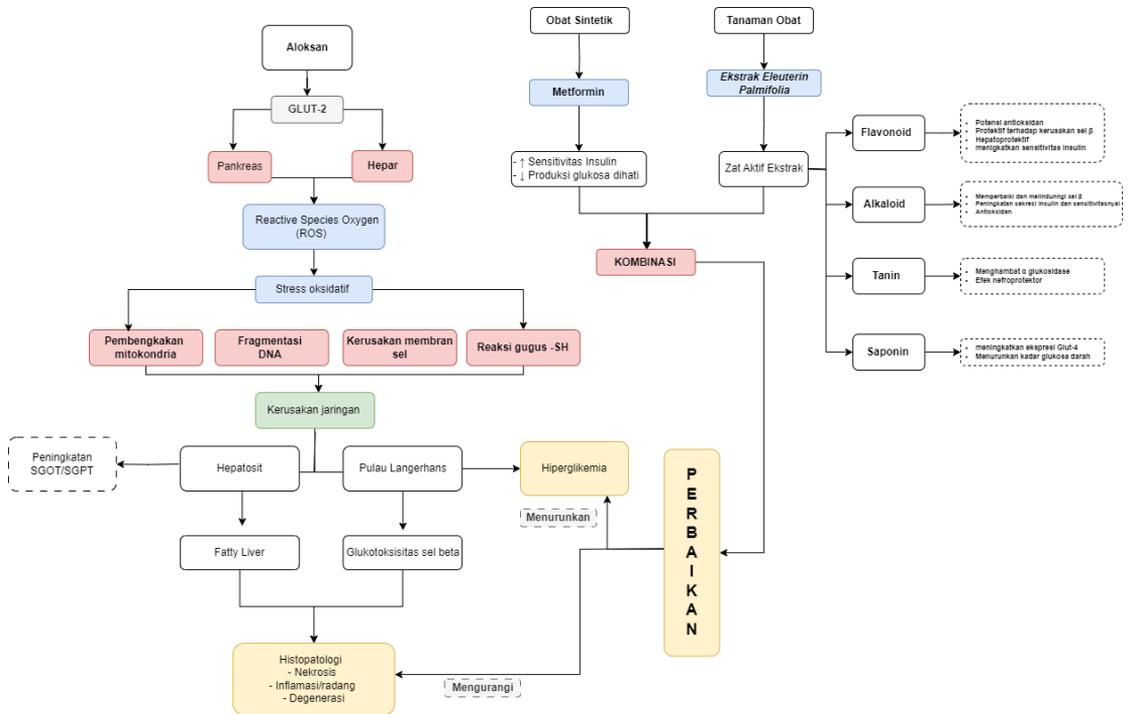
Spesies : *Rattus norvegicus*



Gambar 8. *Rattus norvegicus*

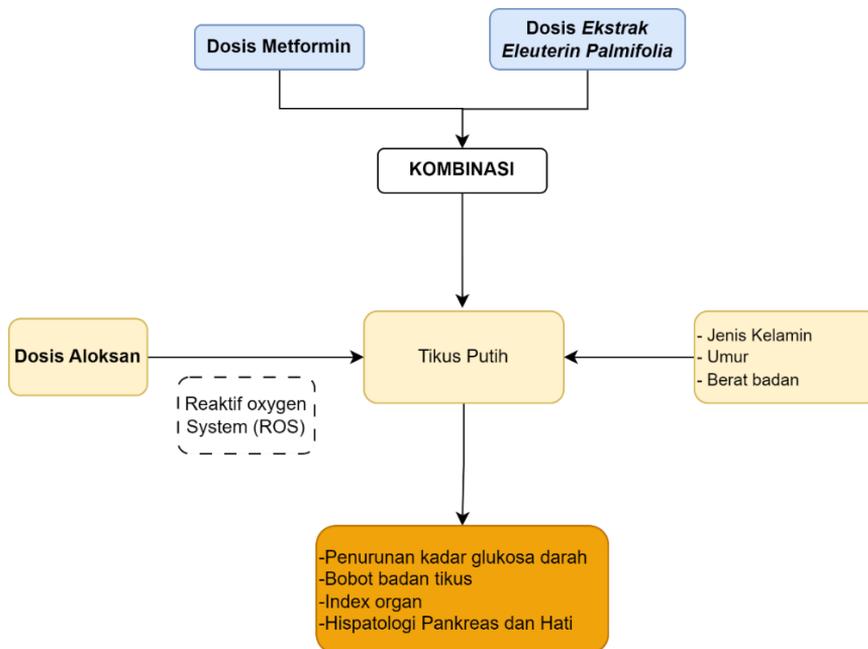
Terdapat beberapa galur tikus yang memiliki kekhususan tertentu antara lain galur Sprague Dawley, Wistar dan galur Long Evans. Tikus galur Sprague Dawley memiliki ciri-ciri albino putih, kepala kecil dengan ekor yang lebih panjang daripada badannya. Galur Wistar memiliki ciri-ciri bentuk kepala lebih besar dengan ekor yang lebih pendek sedangkan galur Long Evans memiliki ciri badan berukuran kecil dari tikus putih, berwarna hitam pada bagian kepala dan tubuh bagian depan (Joanna, et al 2022).

G. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

H. Kerangka Konsep



Keterangan

- : Variabel bebas
- : Variabel terkendali
- : Variabel terikat

Gambar 10. Kerangka Konsep

I. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah Kombinasi ekstark Elauterine palmifolia dan Metformin dapat menurunkan kadar glukosa dan perbaikan pankreas dan hati pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan