

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tercapainya tujuan terapi pasti didukung oleh pengobatan yang tepat serta rasional sesuai keadaan pasien. Pasien harus menerima obat sesuai dengan kebutuhan klinik, dalam dosis yang memenuhi keperluan individual, untuk periode waktu yang memadai. Pengobatan yang rasional meliputi obat yang benar, indikasi yang tepat, bermanfaat, aman, kesesuaian bagi penderita serta meminimalkan kemungkinan reaksi yang merugikan bagi pasien (Siregar dan Amalia, 2004). Farmakokinetik merupakan ilmu yang dapat menerangkan nasib obat di dalam tubuh, berupa perubahan kadar obat di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi waktu, yang kemudian dapat digunakan untuk meramalkan efek farmakologi, terapi atau efek toksik suatu obat (senyawa kimia) (Shargel, Wu dan Yu, 2005). Interaksi obat merupakan interaksi yang terjadi antara obat yang dikonsumsi secara bersamaan dengan obat, makanan bahkan minuman. Ada kalanya dengan adanya makanan tertentu dapat mempengaruhi efektivitas dari suatu obat tertentu (Tjay dan Rahardja, 2007).

Diabetes melitus adalah keadaan kelainan metabolik dari pankreas yang tidak dapat memproduksi cukup insulin atau terjadinya resistensi insulin oleh reseptor hal ini ditandai dengan kenaikan kadar gula darah atau hiperglikemia. Terdapat 2 kategori utama diabetes, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 atau sering disebut dengan *Insulin dependent* yang ditandai dengan kurangnya produksi insulin dalam tubuh. Diabetes melitus tipe 2 sering ditemukan pada usia menengah dan manula, diakibatkan terutama oleh resistensi terhadap kerja insulin di jaringan perifer. Walaupun pada tahap lanjut defisiensi insulin

dapat terjadi, namun tidak dapat dipastikan bahwa penderita DM tipe 2 mengalami kekurangan insulin (Davey, 2006). Patogenesis diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin perifer, gangguan *hepatic glucosa production* (HGP) dan penurunan fungsi sel β , yang akhirnya terjadi kerusakan total sel β . Mula-mula timbul resistensi insulin kemudian disusul oleh sekresi insulin yang meningkat, untuk mengatasi kekurangan insulin (resistensi insulin) agar kadar glukosa darah tetap normal, jika dibiarkan dalam waktu yang lama maka akan mengakibatkan sel beta tidak sanggup lagi mengkompensasikan resistensi insulin hingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel beta semakin menurun saat itulah diagnosa diabetes ditegakkan ternyata penurunan fungsi sel beta berlangsung secara progresif sampai akhirnya sama sekali tidak mampu lagi mensekresi insulin (ADA, 2007).

Insulin adalah salah satu hormon di dalam tubuh manusia yang dihasilkan atau diproduksi oleh sel beta pulau *langerhans* di dalam kelenjar pankreas, Insulin merupakan suatu polipeptida (protein) dalam keadaan normal, jika kadar glukosa darah naik maka kelenjar pankreas akan mengeluarkan insulin dan masuk ke dalam aliran darah kemudian oleh darah insulin disalurkan ke reseptor hati sebesar 50% dan ginjal sebesar 10-20%, sel darah, otot, jaringan lemak sebesar 30-40%, apabila kadar insulin cukup atau fungsinya tidak terganggu, kelebihan gula dalam darah akan segera diubah dan disimpan untuk metabolisme tubuh (Soewondo, 2006)

Pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih

tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas menjadi kurang sensitif terhadap adanya glukosa (Ndraha, 2014).

Pada pengobatan DM tipe 2 banyak ditemukan masyarakat yang menggunakan kombinasi antara obat sintetis dengan obat tradisional atau bahan-bahan alam yang berkhasiat sebagai anti diabetes. Salah satu bahan alam tersebut yaitu buah pare. Ada beberapa jenis pare yaitu pare putih, pare hijau dan pare ular (Rukmana, 1997). Jenis pare yang akan digunakan yaitu jenis pare hijau (*Momordica charantia* L.) dengan zat aktif berkhasiat yaitu *charantin* dan *polypeptide-P*. Pada jenis ini kandungan zat berkhasiat *charantin* lebih tinggi dibandingkan dengan varietas lain. Selain itu pare hijau di Indonesia memiliki kemiripan dengan *Momordica charantia* var. Sta Monica yang berasal dari Filipina yang memiliki kandungan karantin tertinggi di antara 5 varietas lain yang berasal dari Filipina (Kim *et al*, 2014). Mekanisme kerja dari *charantin* ini adalah menstimulasi sel beta kelenjar pankreas tubuh memproduksi insulin lebih banyak, selain meningkatkan deposit cadangan gula glikogen di hati (Fernandes *et al.*, 2007). Buah pare yang belum masak mengandung saponin, flavonoid, dan polifenol (antioksidan kuat), serta glikosida *cucurbitacin*, *momordicin*, dan *charantin* (Depkes RI, 1995). Kandungan dalam buah pare yang berguna dalam penurunan gula darah adalah *charantin*, dan *polypeptide-P* insulin (polipeptida yang mirip insulin) yang memiliki komponen yang menyerupai sulfonilurea (obat anti diabetes paling tua dan banyak dipakai).

Ada beberapa cara yang dilakukan oleh masyarakat dalam mengkonsumsi buah pare yaitu dalam bentuk jus, bentuk ekstrak kering maupun dikonsumsi sebagai makanan yang ditumis. Sediaan bentuk jus diketahui lebih efektif dalam menurunkan glukosa darah daripada bentuk

sediaan serbuk dari buah kering, selain itu jus segar merupakan cara yang paling umum digunakan (Dietitians Association of Australia, 2015; Khan *et al.*, 2014). Pada penelitian ini bentuk pare yang dipilih yaitu sediaan *fruit pulp* dengan tujuan agar didapatkan zat aktif berkhasiat yang tersari lebih maksimal karena mengalami proses penghancuran mekanik zat aktifnya akan lebih mudah dilepaskan untuk diabsorpsi oleh tubuh (Kolodziejczyk, 2012).

Dalam penelitian oleh Lim *et al.* (2010) yang dilakukan pada pasien penderita DM tipe 2 (18 laki-laki dan 22 perempuan) yang dilakukan selama 12 minggu menyatakan bahwa buah pare dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh. Srivastava *et al.*(1993) melakukan penelitian terhadap 433 pasien yang mengalami diabetes dengan usia antara 42-70 tahun. Pasien yang menerima ekstrak pare dengan kadar 1 gram mengalami penurunan kadar gula darah sebesar 54% (Metode Uji Alokasi). Penelitian tersebut dilakukan selama 3 minggu dan menyatakan bahwa buah pare memiliki khasiat sebagai anti diabetes karena buah pare mengandung karantin sebagai zat aktif berkhasiatnya. Karantin merupakan suatu zat yang memiliki aktivitas menstimulasi sel beta pankreas sehingga dapat melepaskan insulin dalam jumlah lebih tinggi kemudian dapat mereduksi glikogenesis pada jaringan hati dan juga dapat meningkatkan kegunaan glukosa perifer dan peningkatan insulin plasma pada pemberian secara per oral (Rastogi *et al.*, 2012; Daftardar *et al.*, 2014). Molekul karantin ini tersusun dari sitosteril glukosida dan stigmasteril glukosida yang merupakan aglikon atau steroidal dimana memiliki kelarutan yang baik dalam pelarut non-polar dan gugus glukosida yang terikat pada aglikon dan sedikit larut dalam pelarut non-polar (Pitipanapong *et al.*, 2005). Sitosteril glukosida yang merupakan komponen dari karantin memiliki waktu paruh eliminasi selama 3 jam (Ritschel *et al.*, 1990). Karantin memiliki mula kerja efek

pada insulin antara 30 - 60 menit dan memiliki efek puncak sekitar 4 – 12 jam (Lane, 2013).

Pada pengobatan diabetes tipe 2 banyak digunakan obat sintetik sebagai terapi pengobatan. Obat sintetik yang bisa digunakan untuk terapi anti diabetes tipe 2 salah satunya adalah Pioglitazone. Pioglitazone hidroklorida merupakan agen anti diabetes oral yang bekerja menurunkan resistensi insulin. Pioglitazone mempunyai *target site* yaitu reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR gamma) pada jaringan dan hepar dengan mekanisme kerja yaitu merupakan agonis selektif terhadap PPAR gamma, mengaktivasi reseptor pada metabolisme lipid dan glukosa, meningkatkan respon insulin terhadap sel target dengan cara peningkatan sekresi insulin. Pioglitazone yang dikonsumsi dengan dosis 15 mg atau 30 mg oral sekali sehari memiliki t_{max} selama 2 jam, pemberian obat bersama dengan makanan akan menunda t_{max} menjadi 3-4 jam akan tetapi tidak mempengaruhi jumlah yang di absorpsi tubuh, maka pioglitazone lebih baik dikonsumsi sebelum atau setelah makan. Pioglitazone mempunyai waktu paruh eliminasi 3-7 jam dengan volume distribusi $0,63 \pm 0,41$ (mean \pm SD) L / kg berat badan, dan memiliki ikatan dengan protein >99% (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., 2004).

Pioglitazone dan buah pare memiliki mekanisme kerja yang sama yaitu menurunkan resistensi insulin pada otot serta jaringan adiposa, menghambat dan menurunkan produksi glukosa hepar. Penggunaan kombinasi pioglitazone dan buah pare memungkinkan adanya interaksi dan dapat meningkatkan aksi kerjanya (Nivitabishekam, Asad and Prasad, 2009). Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian mengenai interaksi antara buah pare dan sediaan pioglitazone untuk mengetahui profil farmakokinetika penurunan kadar gula darah yang dicapai setelah

pemberian sediaan obat maupun sediaan obat yang dikombinasikan dengan *fruit pulp* pare.

Penelitian dilakukan menggunakan hewan coba berupa kelinci putih jantan *New Zealand* yang berumur 8-10 minggu dengan berat badan $2,13 \pm 0,24$ kg. Kelinci dipilih sebagai subjek penelitian ini karena kelinci merupakan spesies yang mudah diatur dalam penelitian diabetes serta memiliki *phylogenetic* lebih rendah dibandingkan hewan lainnya (Wang *et al.*, 2010). Hewan coba akan diberikan dua perlakuan. Pada perlakuan pertama kelinci diberi *fruit pulp* buah pare. Pada perlakuan kedua diberi pioglitazone. Selain itu secara genetik diabetes kelinci memiliki ukuran 10 kali lebih besar daripada tikus pada keadaan tidak kelebihan berat badan dan dapat digunakan sebagai model yang baik untuk menguji efek kadar insulin pada pathogenesis vaskular perubahan pada diabetes. Anatomi, karakteristik, ukuran dan kapasitas reproduktifnya memungkinkan untuk digunakan dalam penelitian patofisiologi komplikasi diabetes (Roth and Conaway, 1982).

Perlakuan yang diberikan pada kelinci terdiri dari terapi pioglitazone 1,4 mg/kgBB/hari dan perlakuan pemberian pare hijau varietas pare ayam dalam bentuk *fruit pulp* dengan dosis 650 mg/kgBB selama tujuh hari berturut-turut bersama dengan obat pioglitazone 1,4 mg/kgBB yang diberikan pada hari ketujuh secara langsung setelah pemberian *fruit pulp* (Ali *et al.*, 1993; Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., 2004).

Rancangan penelitian ini menggunakan metode *crossover design* yang merupakan studi bioavailabilitas yang dilakukan pada subyek yang sama (dengan desain menyilang) untuk menghilangkan variasi biologik antar subyek sehingga dapat meminimalkan jumlah subyek yang digunakan. Pemberian sediaan obat dan *fruit pulp* pare pada kelinci menggunakan kateter dengan cara disonde. Kelinci diadaptasi selama 7 hari sebelum

dilakukan penginduksian diabetes. Penginduksian diabetes dilakukan dengan menggunakan aloksan dengan dosis 100 mg/kgBB. Setelah 8 hari dilakukan pengecekan kadar gula darah jika didapatkan kadar gula darah >200mg/dL (diabetes) maka dilanjutkan pada perlakuan dan jika didapatkan kadar gula darah <200mg/dL maka hewan diinduksi ulang dengan dosis yang lebih rendah dan dilakukan pada interval waktu tiap 5 hari hingga didapatkan kadar gula darah diabetes (Alam *et al.*, 2005). Dilakukan pengecekan kadar gula darah pada saat sebelum perlakuan A dan sebelum perlakuan B, hal ini dilakukan untuk memastikan keadaan diabetes pada kelinci. Pengambilan sampel darah berupa *whole blood* dari kelinci melalui *vena auricularis* kemudian dilakukan pemeriksaan darah kelinci untuk mengetahui kadar obat dan kadar gula darah. Sampel diambil pada jam ke 0 (saat kelinci belum menerima perlakuan obat maupun *fruit pulp* pare) dan pada jam ke-0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 12; 24 setelah pemberian tiap fase yaitu pemberian obat pioglitazone dan pemberian kombinasi pioglitazone dengan *fruit pulp* buah pare. Waktu pengambilan cuplikan ditentukan berdasarkan 3 kali waktu paruh eliminasi obat yaitu 21 jam (BPOM, 2005). Pengecekan kadar gula darah dilakukan pada saat sebelum perlakuan A, sebelum perlakuan B dan tiap cuplikan waktu.

Alat yang digunakan untuk mengukur kadar obat dalam darah adalah spektrofotometer UV. Alat ini mempunyai prinsip kerja yaitu suatu daerah akan diabsorpsi oleh atom atau molekul dan panjang gelombang cahaya yang diabsorpsi dapat menunjukkan struktur senyawa yang diteliti (Marzuki, 2012).

Pada penelitian ini akan diamati pengaruh pemberian buah pare terhadap profil farmakokinetika obat pioglitazone dengan menghitung parameter farmakokinetika yang meliputi: tetapan laju eliminasi (K_e), waktu paruh ($t_{1/2}$), tetapan laju absorpsi (K_a), konsentrasi puncak (C_{maks}), waktu

puncak (t_{maks}) dan klirens (Cl) pioglitazone di samping itu diamati pula efek penurunan kadar gula dalam darah dengan menggunakan *glukometer*. Glukometer yang umumnya sederhana dan mudah dipakai. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah memakai alat-alat tersebut dapat dipercaya sejauh kalibrasi dilakukan dengan baik dan cara pemeriksaan sesuai dengan cara standar yang dianjurkan (Perkeni, 2006).

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

1. Apakah pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* mempengaruhi profil farmakokinetika yang ditunjukkan dengan parameter farmakokinetika (tetapan laju eliminasi (K_c), waktu paruh ($t_{1/2}$), tetapan laju absorpsi (K_a), konsentrasi puncak (C_{maks}), waktu puncak (t_{maks}) dan klirens (Cl)) dari pioglitazone sebagai akibat dari pemberian terapi secara bersamaan?
2. Apakah pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* mempengaruhi penurunan kadar gula darah dari obat pioglitazone sebagai akibat dari pemberian terapi secara bersamaan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mempelajari pengaruh pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* terhadap profil farmakokinetika yang ditunjukkan dengan parameter farmakokinetika (tetapan laju eliminasi (K_c), waktu paruh ($t_{1/2}$), tetapan laju absorpsi (K_a), konsentrasi puncak (C_{maks}), waktu puncak (t_{maks}) dan klirens (Cl)) dari pioglitazone sebagai akibat dari pemberian terapi secara bersamaan.
2. Mengetahui pengaruh pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* terhadap penurunan kadar gula darah dari obat pioglitazone.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* mempengaruhi profil farmakokinetika yang ditunjukkan dengan parameter farmakokinetika (tetapan laju eliminasi (K_c), waktu paruh ($t_{1/2}$), tetapan laju absorpsi (K_a), konsentrasi puncak (C_{maks}), waktu puncak (t_{maks}) dan klirens (Cl)) dari pioglitazone sebagai akibat dari pemberian terapi secara bersamaan.
2. Pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* mempengaruhi penurunan kadar gula darah dari obat pioglitazone sebagai akibat dari pemberian terapi secara bersamaan.

1.5 Manfaat Penelitian

Pengetahuan tentang pengaruh pemberian buah pare dalam bentuk sediaan *fruit pulp* terhadap kadar obat pioglitazone dan penurunan kadar gula darah sebagai terapi kombinasi obat sintetik dan bahan alam secara bersamaan.