

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa plasma dari nilai normalnya yaitu lebih dari 200 mg/dl pada pemeriksaan glukosa darah sewaktu atau lebih dari 126 mg/dl pada saat puasa. Hiperglikemia dapat disebabkan oleh berbagai hal, antara lain gula yang menumpuk dalam darah dan tidak mampu masuk ke dalam sel, gangguan pada metabolisme glukosa, lemak, dan protein sebagai hasil dari defek sekresi insulin maupun gangguan fungsi insulin di perifer(1).

Menurut International Diabetes Federation (IDF) tahun 2017, prevalensi diabetes mellitus di dunia (umur 20-79 tahun) mencapai 8,8% dari total populasi dewasa yaitu 425 juta orang dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2045 menjadi 9,9%. Sekitar 79% dari populasi tersebut tinggal di negara yang memiliki pendapatan rendah dan menengah. Di negara yang memiliki pendapatan tinggi diperkirakan 87-91% penderita diabetes tipe 2, 7-12% penderita diabetes tipe 1 dan 1-3% penderita diabetes tipe lain. Sedangkan prevalensi diabetes mellitus di Indonesia (umur 20-79 tahun) mencapai 6,7%(2).

Salah satu terapi yang digunakan untuk mengontrol diabetes adalah gliklazid. Gliklazid merupakan obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan pada terapi panjang dari diabetes mellitus tipe NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)(3). Gliklazid bekerja dengan meningkatkan jumlah insulin yang dikeluarkan pankreas dan membantu tubuh menggunakan insulin dengan lebih efisien(4). Namun obat-obatan kimia memiliki efek tertentu seperti menyebabkan hipoglikemia pada dosis yang terlalu tinggi, masalah hati, dan diare. Hipoglikemia adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa dalam darah dibawah normal (<70 mg/dl) (5). Gejala yang dapat ditimbulkan seperti berkeringat, kejang, palpitasi, hingga koma (6).

Gliklazid memiliki sifat praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam aseton, agak larut etanol 96%, mudah larut dalam

diklormetana(3). Gliklazid diabsorpsi baik melalui saluran cerna tetapi kadar maksimum gliklazid dalam serum sangat kecil, yaitu 0,66 mg/L dengan waktu maksimum 12 jam(7). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Gliklazid termasuk dalam obat kelas biofarmasetika II dimana senyawa dalam kelas ini memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah(8).

Peningkatan kelarutan gliklazid telah dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya adalah dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan gliklazid(9). Pembentukan dispersi padat gliklazid dengan polivinil pirolidon K-30 (PVP K-30) dan tween 80 dapat membantu meningkatkan laju disolusi gliklazid(7). Penggunaan natrium lauril sulfat pada pembuatan mikropartikel gliklazid *self-emulsifying* dapat menurunkan ukuran partikel, derajat kristalinitas serta meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi gliklazid(10).

Salah satu metoda untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat yang menarik, sederhana, serta akhir-akhir ini dikembangkan adalah teknik kokristal (11). Pembentukan kokristal didefinisikan sebagai kompleks kristal dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal dapat memperbaiki kelarutan, laju disolusi, bioavailibilitas serta stabilitas zat aktif. Metode pembentukan kokristal yang sering digunakan adalah metode pelarutan dan metode *grinding*(12).

Peningkatan kelarutan obat dengan metode kokristal telah berhasil dilakukan terhadap obat dengan kelarutan rendah diantaranya pembentukan kokristal asam malonat yang telah meningkatkan kelarutan ketoprofen(13). Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan pembentukan kokristal gliklazid dengan koformer asam suksinat dan asam malat ditemukan dapat meningkatkan kelarutan yang relatif tinggi terhadap gliklazid (14). Pada penelitian lainnya dilakukan peningkatan kelarutan gliklazid melalui pembentukan kokristal gliklazid dengan trometamin menggunakan metode *solvent evaporation*(15).

Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain dalam sebuah kisi kristal yang disebut agen kokristalisasi atau

koformer(16). Pada penelitian ini digunakan koformer yaitu piperin menggunakan metode *Solvent Drop Grinding*. Piperin memiliki aktivitas sebagai *bioenhancer* yaitu sifat yang dapat meningkatkan efektifitas atau bioavailabilitas suatu obat jika dikombinasi dengan piperin. Adapun telah banyak penelitian yang melaporkan aktivitas piperin sebagai *bioenhancer* diantaranya amoxicillin trihidrat, fenitoin dan karbamazepin (17). Dari data disolusi yang telah dilakukan pada penelitian sebelumnya menunjukkan hasil bahwa kokristal gliklazid dengan koformer piperin dapat meningkatkan kelarutan gliklazid.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh pemberian kokristal gliklazid dengan koformer piperin terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh pemberian kokristal gliklazid dengan koformer piperin terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk melihat pengaruh pemberian kokristal gliklazid dengan koformer piperin terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan.
2. Untuk mengetahui waktu optimal dalam penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmakologi.
2. Sebagai sumber informasi mengenai pengaruh pemberian kokristal gliklazid dengan koformer piperin terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan.