

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan dan kegagalan fungsi berbagai organ, yang utama adalah mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. (ADA, 2016).

2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) diklasifikasikan meliputi 4 kelas klinis, diantara lain:

2.1 Diabetes mellitus tipe 1. Adanya gangguan produksi insulin pada pancreas yang diakibatkan gangguan autoimun atau idiopatik. Diabetes tipe ini sering disebut dengan *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) yang dikarenakan pasien mtlak membutuhkan insulin. Diabetes ini kebanyakan muncul ketika akan menginjak usia sebelum dewasa, namun tidak menutup kemungkinan menyerang orang-orang dewasa dan orang lanjut usia. DM tipe 1 disebabkan oleh adanya gangguan pada katabolisme, yaitu kondisi tidak adanya insulin di dalam sirkulasi, kemudian glukagon plasma terjadi peningkatan serta sel-sel beta pankreas tidak merespon stimuli insulinogen. Maka dari itu pasien DM tipe 1 sangat memerlukan pengobatan insulin eksogen yang berguna untuk memperbaiki katabolisme, menurunkan glukagon dalam darah supaya kadarnya meningkat di dalam darah dapat menurun (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 1991).

2.2 Diabetes Mellitus tipe 2. Adanya resistensi insulin atau sekresi insulin. DM tipe 2 tidak selalu dibutuhkan insulin, terkadang cukup dengan antidiabetik oral atau diet. DM tipe 2 dapat disebut juga *Nondependent Insulin Diabetes Mellitus* (NIDM) (Suherman, 2008). DM tipe ini pada umumnya dapat muncul pada usia dewasa, meskipun juga dapat muncul pada usia anak-anak. Kondisi insulin endogen pada diabetes tipe ini di dalam sirkulasi masih cukup tinggi yang dapat mencegah ketoasidosis namun seringkali relatif tidak cukup

dikarenakan kebutuhan meningkat disebabkan tidak sensitifnya jaringan. Maka dari itu pasien diabetes tipe ini tidak terlalu mutlak memerlukan insulin untuk mempertahankan hidup (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 1991).

2.3 Diabetes Mellitus Tipe Lain. Adanya berbagai kelainan genetik tertentu atau kerusakan genetik pada sel beta pankreas serta kerja insulin, obat-obatan, penyakit yang terjadi pada pankreas, bahan kimia, infeksi, dan lain-lain (Wijayakusuma, 2006).

2.4 Diabetes Mellitus Saat Kehamilan. Istilah ini digunakan untuk ibu hamil yang menderita diabetes namun dapat kembali normal setelah hamil. Banyak wanita yang mengalami kondisi ini namun dapat kembali normal setelah hamil, namun hal ini tidak terjadi pada beberapa wanita (Wijayakusuma, 2006). DM saat kehamilan dapat dipicu oleh beberapa faktor risiko seperti usia kehamilan (Khususnya ibu hamil dengan usia lanjut), indeks masa tubuh (IMT), riwayat penyakit terdahulu atau riwayat genetik, gaya hidup selama kehamilan, dan merokok dari ibu hamil maupun orang sekitar (Adli, 2021).

3. Etiologi

Etiologi DM (Diabetes Melitus) adalah kombinasi dari faktor genetik dan lingkungan. Etiologi lain dari DM termasuk kerja maupun sekresi insulin, gangguan mitokondria, gangguan metabolik yang dapat mengganggu kerja insulin, dan sekelompok kondisi lain yang dapat mengganggu toleransi glukosa. Penyakit DM dapat timbul akibat penyakit eksokrin pankreas apabila terjadi kerusakan pada sebagian besar pulau pankreas. Sebagai antagonis insulin, hormon ini dapat menyebabkan diabetes (Lestari., *et al*, 2021).

4. Patofisiologi

Anomali awal pada diabetes tipe 1 termasuk resistensi insulin otot (Taylor, 2013). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh hal-hal berikut: mutasi genetik yang menyebabkan obesitas (mutasi reseptor melanokortin), kelebihan glukokortikoid (terapi steroid), kelebihan hormon pertumbuhan (akromegali), diabetes gestasional, kehamilan, penyakit ovarium polikistik, lipodistrofi (genetik, berhubungan dengan hati). akumulasi lipid), autoantibodi reseptor insulin, mutasi reseptor insulin, mutasi reseptor aktivator proliferasi peroksisom (PPAR γ), dan hemokromatosis, penyakit genetik yang menyebabkan akumulasi besi jaringan (Ozougwu, et al., 2013).

Proses autoimun telah membunuh sel beta pankreas pada penderita diabetes tipe 1, sehingga sel tersebut tidak dapat diproduksi. Hiperglikemia saat puasa mungkin timbul dari sintesis glukosa yang tidak dapat dideteksi oleh hati. Glukosa tidak dapat disimpan di hati, meskipun faktanya glukosa menyebabkan hiperglikemia postprandial (kadar gula darah tinggi setelah makan). Diabetes mungkin disebabkan oleh ketidakmampuan ginjal menyerap kembali glukosa yang disaring ketika kadar glukosa darah terlalu tinggi. Kondisi ini disebut diuresis osmotik karena terjadi ketika tubuh mengeluarkan kelebihan glukosa melalui urin bersama dengan kelebihan ekskreta dan elektrolit. Peningkatan buang air kecil (poliuria) dan rasa haus (polidipsia) dapat terjadi akibat kehilangan cairan yang berlebihan.

Kekurangan insulin dapat mengganggu metabolisme lemak dan protein sehingga menyebabkan penurunan berat badan. Protein ekstra dalam darah tidak dapat disimpan di jaringan jika insulin tidak mencukupi. Tanpa insulin, setiap aspek metabolisme lemak akan meningkat dengan cepat. Hal ini biasanya terjadi di antara waktu makan ketika sekresi insulin rendah. Namun, seiring dengan meningkatnya sekresi insulin, metabolisme lemak pasien DM meningkat drastis. Jumlah insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas harus ditingkatkan untuk mengatasi resistensi insulin dan menghentikan darah menjadi kaya glukosa. Gangguan toleransi glukosa adalah kelainan yang disebabkan oleh sekresi insulin yang berlebihan; akibatnya, kadar glukosa tetap normal atau sedikit meningkat pada mereka yang mengidapnya. Tapi jika sel beta tidak dapat memenuhi peningkatan kebutuhan insulin, kadar glukosa akan meningkat dan diabetes tipe II akan berkembang. (Lestari., *et al*, 2021).

5. Penyebab dan Gejala

Banyak faktor perilaku, gaya hidup, dan genetik telah dikaitkan dengan diabetes mellitus. Selain itu, penggunaan layanan kesehatan dan variabel sosial dan lingkungan juga mungkin berkontribusi terhadap diabetes dan konsekuensi terkait. Komplikasi adalah dampak diabetes yang dialami tubuh sepanjang waktu terhadap sistem organnya. Ada dua jenis komplikasi diabetes: mikrovaskular dan makrovaskular. Menurut Rosyada (2013), dampak mikrovaskuler meliputi kerusakan pada sistem otak (neuropati), kerusakan pada sistem ginjal (nefropati), dan kerusakan pada mata (retinopati). Usia, aktivitas fisik, paparan rokok, indeks massa tubuh (BMI), tekanan darah, stres, gaya hidup,

riwayat keluarga, kolesterol HDL, trigliserida, diabetes melitus saat hamil, riwayat masalah glukosa, dan penyakit lainnya merupakan faktor risiko diabetes tipe 2.

Gejala dari penyakit DM yaitu :

5.1. Sering buang air kecil (Poliuri). Suatu kondisi keluarnya gula melalui urin akibat kadar gula darah di atas ambang batas ginjal (>180 mg/dl) yang menyebabkan buang air kecil lebih sering dari biasanya, terutama pada malam hari. Tubuh akan menyerap air sebanyak mungkin dalam urin untuk mengeluarkan urin dalam jumlah besar dan sering buang air kecil, sehingga membantu menurunkan konsentrasi urin yang dikeluarkan. Seseorang dengan diabetes melitus (DM) yang tidak terkontrol dapat menghasilkan urin lima kali lebih banyak per hari dibandingkan rata-rata orang. Poliploidi yaitu sering merasa haus dan ingin mengonsumsi air dalam jumlah banyak. Urin akan dikeluarkan sehingga menyebabkan tubuh mengalami dehidrasi. Untuk mengatasinya, tubuh akan menimbulkan rasa haus yang membuatenderitanya ingin terus-menerus minum air putih, terutama air dingin, manis, bergula dan dalam jumlah banyak..

5.2. Cepat merasa lapar (Polifagi). Gejala kelelahan dan nafsu makan meningkat (Polyphagia State). Pasien DM mempunyai masalah dengan insulin karena tubuh mereka menghasilkan lebih sedikit energi dan membiarkan lebih sedikit gula masuk ke dalam sel mereka. Akibat hal ini, pasien mengalami energi yang rendah. Selain itu, karena sel-selnya rendah gula, otak menafsirkannya sebagai tanda bahwa makanan yang dikonsumsi tidak cukup. Akibatnya, tubuh berusaha meningkatkan asupan makanan sehingga memicu pandemi kelaparan.

5.3. Berat badan menurun. Suatu kondisi dimana tubuh memecah lemak dan protein dalam tubuh untuk menghasilkan energi ketika tubuh tidak dapat menghasilkan energi yang cukup dari gula karena kekurangan insulin. Pasien diabetes yang tidak terkontrol dapat mengeluarkan hingga 500 gram glukosa melalui urin dalam waktu 24 jam (sama dengan 2000 kalori per hari yang hilang dari tubuh). Kemudian, gejala tambahan seperti kesemutan, gatal, atau luka yang tidak kunjung sembuh dapat terjadi; pada wanita, hal ini terkadang disertai dengan pruritus vulva, atau area selangkangan yang gatal; pada pria, hal ini berhubungan dengan balanitis yang menyakitkan di ujung penis. Gejala-gejala ini biasanya menunjukkan adanya komplikasi. (Simatupang, 2017).

6. Penatalaksanaan Terapi

6.1. Terapi Tanpa Obat.

6.1.1 Pengaturan Diet. Kunci keberhasilan pengelolaan diabetes adalah pola makan yang baik. Pola makan yang dianjurkan adalah mengonsumsi makanan dengan komposisi seimbang meliputi karbohidrat, protein dan lemak yang tentunya sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut:

Karbohidrat : 60-70%

Protein : 10-15%

Lemak : 20-25%

6.1.2 Olahraga. Olahraga teratur membantu menormalkan kadar gula darah dan membantu mereka tetap di sana. Selama Anda rutin berolahraga, tidak harus berat; olahraga ringan saja sudah cukup. Pelatihan berkelanjutan, berirama, interval, progresif, dan ketahanan disarankan (CRIPE). Mencapai zona tujuan 75–85% detak jantung maksimal (usia 220) semaksimal mungkin, dengan mempertimbangkan kondisi dan kemampuan pasien. Hal ini bisa dilakukan dengan berolahraga, seperti berlari, bersepeda, berenang, atau berjalan kaki. Disarankan untuk melakukan aktivitas aerobik ini minimal 30 hingga 40 menit per hari, dengan pemanasan dan pendinginan selama 5 hingga 10 menit di antaranya. Olahraga akan meningkatkan kadar glukosa dan jumlah serta aktivitas reseptor insulin dalam tubuh.

6.2. Terapi Obat. Apabila kadar glukosa darah pasien tidak dapat dikendalikan dengan penatalaksanaan terapi non-obat, maka dilakukan terapi obat. Terapi insulin, terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya merupakan contoh penatalaksanaan terapi farmakologis.

6.3. Terapi Insulin. Terapi insulin merupakan suatu hal yang harus dilakukan bagi penderita DM tipe 1. Apabila kelenjar dari sel β langerhans rusak maka sel tersebut sudah tidak bisa memproduksi insuli untuk tubuh. Untuk menyiasatinya, penderita diabetes tipe 1 perlu mengonsumsi insulin eksogen, yang memungkinkan tubuh memetabolisme karbohidrat dengan benar. Meskipun terapi insulin tidak diperlukan pada sebagian besar pasien DM Tipe 2, sekitar 30% dari mereka juga memerlukan terapi hipoglikemik oral.

6.4. Terapi Obat Hipoglikemik Oral.

6.4.1 Golongan Sulfonilurea. Bagi penderita diabetes dewasa yang baru terdiagnosis dengan berat badan normal atau lebih rendah

dan belum pernah menderita ketoasidosis, obat ini dianjurkan. Orang dengan kondisi hati, ginjal, atau tiroid sebaiknya tidak menggunakan zat sulfonilurea.

6.4.2 Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin. Obat ini termasuk obat hipoglikemik generasi baru dan fungsinya mirip dengan golongan sulfonilurea. Kedua jenis obat hipoglikemik oral ini berfungsi dengan merangsang kelenjar pankreas untuk memproduksi dan mengeluarkan lebih banyak insulin. Biasanya, turunan fenilalanin dan senyawa obat hipoglikemik dari golongan meglitinida digunakan bersamaan dengan obat antidiabetik oral lainnya.

6.4.3 Golongan Biguanida. Dengan menurunkan produksi glukosa di hati, kelompok obat ini secara langsung mempengaruhi hati. Bahan kimia biguanida jarang menyebabkan hipoglikemia dan tidak meningkatkan sekresi insulin..

6.4.4 Golongan Tiazolidindion (TZD). Obat golongan ini bekerja meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin dengan cara mengikat PPAR γ (peroxisome proliferator activation receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk mengurangi resistensi insulin. Senyawa TZD juga menurunkan laju glikoneogenesis.

6.4.5 Golongan Inhibitor α -Glukosidase. Mekanisme kerja obat golongan ini adalah penghambatan enzim alfa glukosidase usus halus. dimana enzim yang dapat menghidrolisis oligosakarida pada dinding usus halus antara lain maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase. Dengan menghalangi aktivitas enzim ini, penderita diabetes dapat secara efisien menurunkan kadar glukosa post-prandial dengan mengurangi pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks. Selain itu, enzim α -amilase pankreas, yang menghidrolisis polisakarida di lumen usus halus, dihambat oleh molekul inhibitor α -glukosidase. Obat ini diminum secara oral, biasanya berkisar antara 150 hingga 600 mg per hari. Untuk 46 pasien yang menjalani diet tinggi karbohidrat dengan kadar glukosa plasma puasa <180 mg/dl, obat ini bermanfaat.

B. Obat

1. Obat Generik

Obat generik adalah obat dengan sebutan generik yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan International Non-proprietary Name (INN) dari Badan Kesehatan Dunia (WHO) atas zat yang dikandungnya. Nama generik diartikan sebagai judul zat

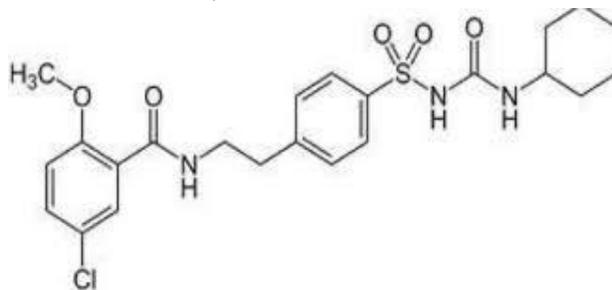
berkhasiat yang memuat nama generik sebagai satu zat (Yusuf, F., 2016).

2. Obat Paten/Bermerk

Obat dengan nama dagang yang telah dipatenkan atau diberi merek adalah obat yang telah diberi izin untuk dijual dalam kemasan aslinya dan dikeluarkan dari pabrik pembuatnya. Menurut UU Nomor 14 Tahun 2001, paten di Indonesia mempunyai masa berlaku 20 tahun. Oleh karena itu, kecuali perusahaan farmasi tersebut mempunyai perjanjian tertentu dengan perusahaan pemilik paten/merek tersebut, maka perusahaan farmasi tersebut mempunyai hak eksklusif untuk membuat dan memasarkan produk yang identik selama 20 tahun.. Perusahaan farmasi lain tidak diperbolehkan memproduksi dan memasarkan obat dengan bahan/generik yang sama selama obat tersebut masih dalam hak paten yang berlaku selama 20 tahun. Apabila masa paten suatu obat bermerek telah habis, maka obat tersebut menjadi obat generik bermerek (Yusuf, F., 2016).

C. Glibenklamid

Nama zat aktif : Glibenklamida
Rumus molekul : $C_{23}H_{28}N_4O_5S$
Berat molekul : 494, 0



1-[[p-[2-(5-Kloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonil-3-Sikloheksilurea [10238-21-8]
 $CH_{23}H_{28}ClN_4O_5S$

BM 494,0

Gambar 1. Struktur Glibenklamida

(Sumber : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

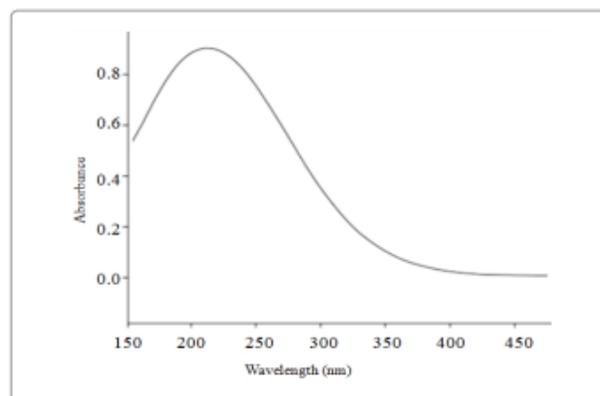
Pemerian : Serbuk hablur; putih atau hampir putih

Kelarutan : Agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Glibenklamid merupakan salah satu obat antidiabetik oral golongan sulfonil urea yang sering digunakan untuk terapi pasien

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 dengan mekanisme kerja menstimulasi pengeluaran insulin dengan menghambat penempelan reseptor sulfonil urea di sel beta pankreas sehingga menyebabkan adanya tegangan pembukaan kalsium *channel* lalu akhirnya terjadilah peningkatan kalsium intra sel Beta (Tresnawati, W dan Saputri, F. A., 2016).

Menurut Bilal, A., *et al.*, 2013, glibenklamid berbagai merk jika dianalisis pada spektrofotometri uv-vis pada kondisi yang cocok akan tampak pada kisaran 200-400 nm, dalam methanol pada kisaran 239 nm untuk ditetapkan sebagai blanko. Lalu di dalam hasil penelitian tersebut absorbansi maksimum glibenklamid dalam larutan standart dapat diamati pada pada 229,5 nm.



Gambar 2. Spektrum penyerapan glibenklamid
(Sumber Bilal, A., *et al.*, 2013)

D. Bioavailabilitas

1. Pengertian Bioavailabilitas

Bioavailabilitas merupakan jumlah zat aktif dan kecepatan yang terkandung di dalam suatu sediaan yang terlepas dan mencapai sirkulasi sistemik (Sunoko, 2004). Kegunaan bioavailabilitas yaitu untuk melihat keefektifan suatu obat. Suatu obat dinyatakan berhasil atau tidaknya menuju target tergantung dari keberhasilan perjalanan obat itu sendiri menuju ke peredaran darah. Ada banyak faktor yang dapat mempengaruhi ketersediaan obat tersebut, di antara lain:

- Sifat fisis obat (hidrofobisitas, pKa, dan daya larut).
- Formulasi obat (pelepasan segera, metode, penggunaan bahan, modifikasi pelepasan, extended release, pelepasan yang ditunda, sitained release).
- Pengosongan lambung.
- Obat yang diberikan saat bersama makanan atau saat berpuasa.

- e. Interaksi dengan suatu obat lain.
- f. Induksi enzim/hambatan oleh makanan atau obat lain, dan lain sebagainya.

2. Kegunaan Bioavailabilitas

Data dari bioavailabilitas digunakan untuk menentukan jumlah obat yang diabsorpsi dari suatu formulasi atau sediaan, kecepatan atau laju Dimana obat diabsorpsi, lama beradanya obat di dalam suatu cairan atau jaringan biologis dan berhubungan dengan respon dari pasien, serta hubungan antara kadar obat di dalam darah serta keefektifan atau efek toksiknya (Ansel, 1989).

Studi dari bioavailabilitas dimaksudkan untuk memberi perlindungan kepada konsumen dengan menjaga mutu obat yang beredar. Penentuan dari parameter-parameter bioavailabilitas digunakan untuk studi bioekivalensi produk obat generik dan bermerk.

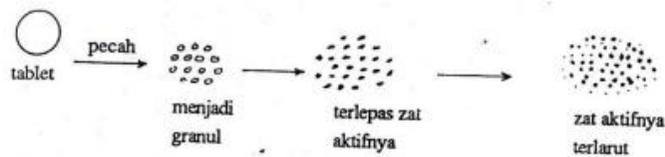
3. Pengertian Bioekivalensi

Uji bioekivalensi merupakan uji bioavailabilitas komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi diantara produk uji dengan produk obat pembanding. Suatu produk dapat dikatakan bioekivalen apabila dua produk sediaan obat memiliki ekivalensi farmaseutik dan pada pemberian dosis oral yang sama akan menghasilkan presentase bioavailabilitas yang sebanding sehingga efek terapeutik dari kedua obat sama (BPOM, 2004). Sedangkan apabila dua produk obat dinyatakan tidak ekivalen atau bioekivalen jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen.

E. Ketersediaan Farmasetik

Suatu obat dapat dikatakan memberikan bioavailabilitas yang baik apabila ketersediaan farmasetiknya tinggi. Ada beberapa aspek yang dapat digunakan untuk meninjau mutu suatu obat, antara lain aspek teknologi yang meliputi stabilitas fisik dan kimia Dimana sediaan obat (tablet, kapsul dan sediaan lainnya) memenuhi syarat dan kriteria yang sesuai dengan farmakope (Sulistyaningrum *et al.*, 2012).

Ketersediaan farmasetik merupakan suatu ukuran bagian obat secara invitro dibebaskan dari bentuk pemberiannya yang tersedia untuk proses reabsorpsi, misalnya dari tablet, kapsul, serbuk, suspensi, suppositoria dan sebagainya. Ketersediaan farmasetik menyatakan kecepatan larut (dari jumlah) dari obat yang menjadi tersedia in vitro dari bentuk farmasetisnya (Tjay & Rahardja, 2007).



Gambar 3. Mekanisme melarutnya tablet (Anief, 1993)

Obat dengan bentuk sediaan tablet dengan pemerian secara peroral setelah dikonsumsi akan pecah menjadi granul-granul yang terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan lain seperti zat pengisi, pelekat dan penghancur. Kemudian zat aktif dari obat akan lepas dan terlarut di dalam lambung/usus, tergantung pada letak daya larut obat tersebut. Setelah obat terlarut, proses absorpsi akan segera terjadi. Proses inilah yang disebut ketersediaan farmasi (Anief, 1993).

F. Penetapan Kadar Obat

Penetapan kadar obat memiliki tujuan untuk mengetahui kadar dan banyaknya obat yang berkhasiat yang terkandung di dalam suatu tablet. Apabila keseragaman distribusi obat atau zat berkhasiat dalam granul benar-benar sempurna biasanya kadar zat aktif dalam tiap tablet juga akan sama. Ada beberapa faktor yang dapat menimbulkan masalah keseragaman isi tablet yaitu tidak seragamnya distribusi bahan obat pada saat pencahuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama berbagai proses pembuatan dan penyimpangan berat tablet (Lachman *et al.*, 1986).

G. Disolusi

Disolusi yaitu dimana proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Bentuk sediaan farmasetik solid dan bentuk sediaan terdispersi solid dalam cairan setelah dikonsumsi akan terlepas dari sediaan dan mengalami disolusi pada media biologis yang kemudian diabsorpsi dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Disolusi merupakan proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut sehingga menghasilkan suatu larutan. Disolusi adalah salah satu kontrol kualitas yang digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dalam beberapa kasus dapat dijadikan sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Hubungan kecepatan disolusi *in-vitro* dan bioavailabilitas dalam bentuk IVVC (*In-vitri-in-vivo correlation*). Kinetika uji disolusi *in-vitro* dapat memberikan suatu informasi yang sangat penting untuk meramalkan availabilitas obat dan efek

terapeutiknya secara *in-vivo*. Persyaratan dari uji disolusi pertama kali tercantum dalam NF XIII (1970) dan USP XVIII (1970) untuk satu macam sediaan kapsul dan 13 macam tablet. Persyaratan yang dimaksud bukan hanya persyaratan untuk nilai Q (Jumlah obat yang terlarut dalam waktu yang ditentukan) saja, namun juga termasuk prosedur pengujian medium disolusi dan peralatan serta persyaratan pengujiannya. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi proses disolusi tablet yaitu kecepatan dari pengadukan, temperature suhu pengujian, viskositas, *pH*, komposisi medium disolusi serta ada atau tidaknya bahan pembasah (Sulaiman, 2007).

Di dalam sistem biologi pelarutan suatu obat di dalam media “*aqueous*” adalah suatu bagian yang penting sebelum kondisi sistemik. Laju pelarutan obat dengan kelarutan di dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorbsi sistemik obat. Absorpsi sistemik suatu obat dari saluran cerna atau tempat ekstraseluler lain tergantung pada dinding usus, kecepatan, pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorbsi (Sharge *et al.*, 2005).

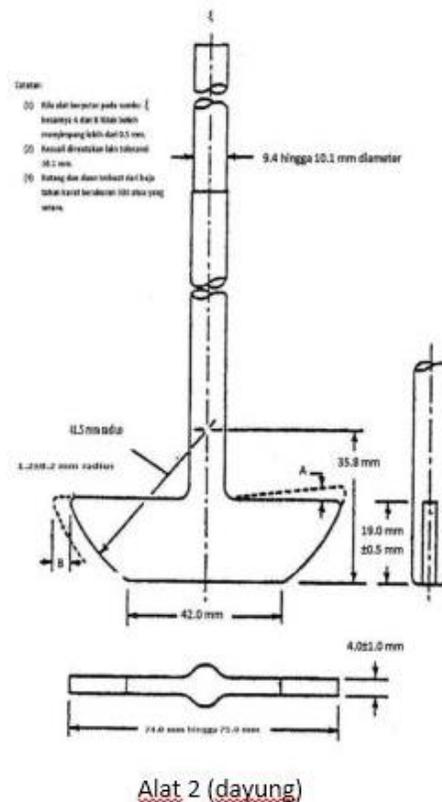
1. Proses disolusi Tablet

Suatu tablet atau sediaan obat masuk ke dalam beker yang berisi air atau dimasukkan ke dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), maka obat tersebut mulai masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Apabila tablet tersebut tidak dilapisi oleh polimer dan matriks maka akan mengalami disintegrasi menjadi partikel-partikel yang halus.

Disintegrasi adalah suatu proses melarutnya obat di dalam larutan, harus segera diabsorpsi (terdapat dalam tubuh). Disintegrasi merupakan pecahnya tablet menjadi bentuk partikel-partikel kecil atau biasa disebut granul. Sedangkan granul atau partikel kecil menjadi partikel halus disebut deagregasi (Lachman *et al.*, 1994).

Efektifitas dari suatu tablet dalam melepaskan zat aktif untuk diabsorpsi sistemik bergantung dari laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granul-granul tersebut. Namun yang lebih penting adalah laju disolusi dari obat padat tersebut (Martin *et al.*, 1993).

2.2. Metode Dayung. Metode ini dapat disebut metode alat 2, yang terdiri atas batang dan daun pengaduk yang bekerja dengan cara dayung berputar dengan dimensi tertentu sesuai dengan radius bagian dalam labu/*chamber* dengan dasar bundar. Metode ini dapat mengatasi kekurangan dari alat tipe 1 serta dapat diterapkan sistem otomatisasi (Siregar, 2010).



Gambar 6. Alat Disolusi Metode Dayung

3. Kegunaan Uji Disolusi

Uji disolusi digunakan untuk memenuhi persyaratan resmi dari suatu sediaan yang tertera dalam farmakope, memenuhi prosedur pengendalian mutu dalam cara pembuatan obat yang baik (CPOB), untuk memastikan ketersediaan zat aktif obat yang memenuhi kriteria dari uji disolusi dan data disolusi berguna dalam tahap awal pengembangan zat aktif maupun formulasi (Siregar dan Wikarsa, 2010).

4. Persyaratan Uji Disolusi

Berdasarkan pada *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) dari zat aktif. Kelas 1 adalah dimana zat aktif dengan kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus tinggi. Kelas 2 dengan zat

aktif yang kelarutan air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi. Kelas 3 dengan zat aktif yang kelarutan air tinggi, permeabilitas dalam usus rendah dan kelas 4 dengan zat aktif yang kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usu rendah.

Uji disolusi dapat dilakukan dengan menggunakan satu tablet yang dimasukkan dalam 900 ml asam klorida 0,1 N dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan menggunakan metode dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Setelah proses berjalan pada menit ke 15 dan 45 diambil masing-masing 5 ml larutan medium Pada posisi yang telah ditentukan. Setiap kali pengambilan larutan sampel diganting dengan volume yang sama (5 ml) dengan asam klorida 0,1 N kemudian dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum (Farmakope Indosnesi edisi IV).

5. Kriteria Penerimaan Uji Disolusi

Menurut Depkes RI (1995) menyatakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut untuk unit-unit sediaan yang diuji memenuhi tabel penerimaan. Pengujian dilanjutkan sampai tiga tahap, kecuali bila hasil pengujian tahap B, atau B_2 . Harga Q merupakan jumlah zat aktif yang terlarut, seperti yang tertera di dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam persen dari mumlah yang tertera pada etiket. Nilai 5% dan 15% dalam tabel adalah persentase dari jumlah yang tertera pada etiket sehingga mempunyai arti yang sama dengan Q, kecuali ditetapkan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan umum untuk penetapan satu titik Tunggal ialah terdisolsui 75% dalam 45 menit dengan menggunakan alat 1 atau metode keranjang basket pada 100 rpm atau alat 2 atau metode dayung pada 50 rpm (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Tabel 1. Penerimaan hasil uji disolusi (Farmakope Indonesia edisi IV)

Tahap	Jumlah sediaan yang diuji	Kriteria penerimaan
B_1	6	Tiap unit tidak kurang dari $Q + 15\%$
B_2	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan ($B_1 + B_2$) sama atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan pun yang kurang dari $Q - 15\%$
B_3	12	Rata-rata dari 24 unit sediaan ($B_1 + B_2 + B_3$) sama atau lebih besar dari Q dan tidak lebih dari 2 unit sediaan pun yang kurang dari $Q - 15\%$ dan tidak satu pun unit kurang dari $Q - 25\%$

6. Analisa Uji Disolusi

Alat utama yang dapat digunakan untuk penetapan laju uji disolusi zat aktif dari sediaannya terdiri dari 2 jenis, yakni : Alat pendisolusi zat aktif, merupakan alat yang digunakan untuk melepaskan dan melarutkan zat aktif dalam media. Alat ini dapat disebut alat uji disolusi. Alat untuk Analisa konsentrasi zat aktif, apabila zat aktif telah melarut dalam medium disolusi kemudian diambil sampelnya dalam volum tertentu pada titik dan waktu yang telah ditentukan. Metode ini dapat disebut dengan metode disolusi satu titik. Dalam Farmakope Indonesia edisi IV, alat analisis yang dapat digunakan adalah Spektrofotometer, Spektrofluometer atau Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) (Siregar, 2010).

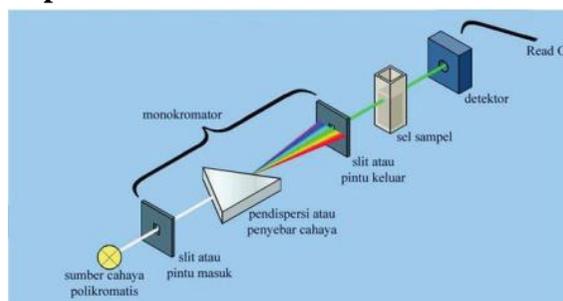
H. Spektrofotometer

Spektrofotometer merupakan suatu instrumen yang biasa digunakan untuk menganalisis instrumental di dalam kimia. Instrumen ini dapat digunakan untuk menguji suatu sampel secara kualitatif maupun kuantitatif. Di dalam dunia pendidikan, industri, maupun penelitian instrument ini sangat penting (Solvason dan Foley, 2015).

1. Pengertian Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri UV-Vis merupakan teknik analisa instrumental yang umum diterapkan dan digunakan di tingkat sarjana di Negara Amerika Serikat (Solvason dan Foley, 2015). Spektrofotometri UV-Vis dapat mendeteksi senyawa padat/cair, boasanya sampel harus derivatisasi misalkan penambahan reagen di dalam pembetulan suatu garam kompleks serta lain sebagainya supaya sampel dapat menyerap foton yang terdapat pada daerah UV-Vis atau pada panjang gelombang foton 200 nm – 700 nm (Irawan, 2019).

2. Komponen Spektrofotometri Uv-Vis



Gambar 7. Diagram alat Spektrometer UV-Vis (Single beam)
(Sumber : Suhartati, 2017)

Menurut Warono dan Syamsudin (2013), komponen Spektrofotometri Uv-Vis diantaranya :

2.1 Sumber radiasi, Digunakan untuk mempertahankan intensitas cahaya yang stabil dan memasok energi radiasi dalam rentang panjang gelombang yang sesuai untuk tujuan pengukuran. Sumber radiasi yang digunakan dalam Spektrofotometri UV-Vis adalah filamen atau lampu hidrogen. Dengan panjang gelombang antara 350 dan 250 nm, lampu filamen ini dapat menghasilkan radiasi dalam spektrum tampak hingga inframerah dekat serta dalam rentang UV hingga 350 nm.

2.2 Monokromator, digunakan untuk menghasilkan radiasi monokromatik yang diperoleh kemudian dilewatkan melalui kuvet yang berisi sampel dan blanko dengan bantuan cermin yang berputar secara bersamaan.

2.3 Kuvet atau sel, digunakan sebagai lokasi menampung sampel untuk dianalisis. Kuvet harus dibuat dari bahan yang tidak menyerap radiasi di lingkungan tempat kuvet digunakan. Kaca tembus pandang biasanya digunakan untuk membuat kuvet, namun plastik adalah pilihan lain. Kuarsa digunakan untuk membuat kuvet Spektrofotometri UV-Vis terbaik. Kuvet kaca silikat tidak boleh digunakan karena dapat menyerap sinar UV.

2.4 Fotosel, digunakan untuk menangkap cahaya yang diteruskan oleh zat kemudian mengubahnya menjadi energi listrik lalu disampaikan ke detektor.

2.5 Detektor, merupakan suatu material yang bisa menyerap suatu energi dari foto lali diubah dalam bentuk lain yaitu energi listrik. Detektor harus dengan syarat memiliki sensitivitas tinggi sehingga dapat mendeteksi daya radiasi yang kecil, memiliki waktu respon yang singkat, dan stabil.

3. Hukum Lambert-Beer

Merupakan prinsip kerja Spektrofotometri UV-Vis, dimana seberkas sinar dilewatkan pada suatu larutan pada suatu panjang gelombang tertentu sehingga sinar sebagian ada yang diteruskan dan sebagian ada yang diserap oleh larutan.

Hukum *Lambert-Beer*

$$A = a.b.C$$

Keterangan :

A= Serapan (Adsobansi)

C= Konsentrasi

a= Koefiensi serapan spesifik

b= Tebal larutan

Spektrofotometri UV-Vis memerlukan larutan bahan yang akan diukur. Analit yang berwarna atau dapat diwarnai dapat diukur dengan menggunakan spektrofotometri cahaya tampak. Sedangkan analit berwarna tidak berwarna dan harus diolah dengan bahan kimia untuk menghasilkan senyawa yang dapat menyerap cahaya pada panjang gelombang tertentu, sedangkan analit berwarna adalah analit yang dapat menyerap cahaya secara alami (Warono & Syamsudin, 2013).

4. Kegunaan Spektrofotometri

Karena rentang area radiasi Spektrofotometri UV-Vis agak terbatas dan hanya mampu menampung sejumlah kecil puncak serapan minimum dan maksimum, maka sangat sulit untuk menganalisis zat yang belum diketahui secara kualitatif (Satiadarma, dkk., 2004).

Sedangkan analisis kuantitatif menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk mengukur jumlah suatu senyawa yang mampu menyerap radiasi UV-Vis dengan cara membandingkan serapan sampel dengan senyawa standar, diukur pada kondisi larutan yang sama dan dengan konsentrasi yang diketahui (Satiadarma, dkk., 2004).

Sensitivitas dan akurasi yang tinggi, biaya rendah, kemudahan penggunaan, waktu pemrosesan yang cepat, dan kemampuan mengidentifikasi zat campuran merupakan beberapa keuntungan penggunaan Spektrofotometri UV-Vis (Satiadarma, dkk., 2004)

5. Validasi Metode

Menurut Harmita, 2004, validasi metode analisis merupakan suatu tindakan untuk menilai suatu parameter tertentu berdasarkan dari percobaan laboratorium yang dapat digunakan untuk membuktikan bahwa parameter tersebut telah memenuhi persyaratan untuk digunakan.

5.1. Uji Linieritas. Kapasitas metode analitik untuk menghasilkan hasil pengujian yang berada dalam kisaran konsentrasi analit tertentu. Persamaan garis kurva kalibrasi, $y = ax + b$, diturunkan dari persamaan ini. Bila $(r) = 0,995 < r \leq 1$ maka koefisien hubungan (r) yang dihasilkan persamaan ini dianggap baik dan digunakan untuk menilai linearitas metode analisis yang digunakan (Satiadarma, dkk., 2004).

5.2. Uji Presisi. Uji presisi ini dilakukan berdasarkan dengan nilai *Relative Standard Deviation* (RSD). Nilai RSD baku yang sudah ditetapkan yaitu kurang dari 2% (Rohmah, *et al.*, 2021).

Berikut merupakan rumus uji presisi:

$$RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$$

Keterangan :

RSD = *Relative Standart Deviation*

SD = *Standart Deviation*

X = Data yang telah dirata-rata

5.3. Uji Akurasi. Ukuran akurasi menunjukkan seberapa mirip temuan analisis dengan analisis sebenarnya. Mengurangi kesalahan sistematis dengan menggunakan peralatan yang dikalibrasi, pelarut dan reagen berkualitas tinggi, kontrol suhu, dan pelaksanaan yang cermat sesuai dengan protokol disarankan untuk mencapai presisi tinggi. (Harmita, 2004).

Nilai rentang akurasi yang bias diterima yaitu 98%-102%

Tabel 2. Kriteria rentang recovery yang dapat diterima

Analit pada matrik Sampel	Rata-rata yang diperoleh (%)
100	98-102
>10	98-102
>1	97-103
>0,1	95-105
0,01	90-107
0,001	90-107
0,000.1 (1 ppm)	80-110
0,000.01 (100 ppb)	80-110
0,000.001 (10 ppb)	60-115
0,000.0001 (1ppb)	40-120

(Sumber : Harmita,2004)

5.4. Spesifitas. kapasitas untuk secara tepat dan lengkap mengukur bahan kimia tertentu sementara unsur-unsur tambahan yang mungkin ada dalam matriks sampel ada. Tingkat bias suatu metode yang dapat diterapkan pada sampel yang mengandung polutan tambahan, produk penguraian, senyawa pembanding, atau zat asing dan dibandingkan dengan temuan analisis sampel biasanya digunakan untuk menggambarkan selektivitas. Itu tidak mengandung komponen lain (Harmita, 2004).

5.5. Rentang. Kisaran suatu metode analisis adalah nilai konsentrasi terendah dan maksimum yang menunjukkan linearitas, keakuratan, dan presisi dengan nilai yang cukup. Kisaran ini dapat didukung oleh bukti bahwa, bila diterapkan pada sampel, akan memberikan hasil yang memuaskan dalam hal presisi, akurasi, dan linearitas (Ermer dan McB Miller, 2005).

5.6. Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantitatif (LOQ). Nilai analit terendah dalam suatu sampel yang dapat diidentifikasi dan masih

memberikan hasil yang berarti jika dibandingkan dengan blanko dikenal sebagai batas deteksi. Parameter uji batas adalah batas deteksi ini. Sedangkan batas kuantitatif yang merupakan parameter analisis jejak diartikan sebagai konsentrasi minimum analit dalam suatu sampel yang masih memenuhi persyaratan akurasi dan presisi (Harmita, 2004). Rumus perhitungan LOD dan LOQ sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 SD &= \sqrt{\frac{\sum (Y - \bar{Y})^2}{n-2}} \\
 LOD &= \frac{3,3 \times SD}{slope} \\
 LOQ &= \frac{10 \times SD}{slope}
 \end{aligned}$$

Keterangan:

SD = Simpangan baku

Slope = $a(y = ax+b)$

I. Landasan Teori

Obat merupakan salah satu faktor pendukung yang digunakan untuk menjaga daya tahan tubuh manusia supaya tetap sehat. Namun saat ini banyak sekali obat yang mengalami perkembangan yang cukup pesat dengan tipe atau jenis juga penggunaan yang berbeda (Masruriati, F, 2013). Kebanyakan masyarakat pasti sudah tidak asing lagi dengan istilah obat generik dan obat paten. Namun masyarakat lebih cenderung untuk memilih menggunakan obat yang bermerk/paten dibanding menggunakan obat generik, hal ini dikarenakan adanya asumsi bahwa obat bermerk/paten yang kebanyakan harganya jauh lebih mahal itu lebih manjur dari pada obat generik yang kebanyakan harganya jauh lebih murah, padahal faktanya dari kedua jenis obat tersebut mempunyai khasiat yang sama (Dewi, *et al.*, 2012).

Obat generik adalah obat yang nama resminya tercantum dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lain mengenai zat berkhasiat yang dikandungnya. Banyak orang yang menganggap obat generik tersebut kualitasnya rendah. Akibat kurangnya informasi dan pengetahuan masyarakat, obat generik jarang digunakan, padahal pemerintah menghimbau untuk menggunakan obat generik tersebut di fasilitas pelayanan kesehatan agar dapat menjangkau lebih banyak masyarakat (Yusuf, 2016)

Obat yang dipatenkan/bermerk adalah obat jadi dengan nama yang telah didaftarkan atas nama produsen atau diberi wewenang dan

dijual dalam kemasan asli dari pabrik yang memproduksinya. Obat yang dipatenkan ini mempunyai masa paten selama 20 tahun, sehingga selama 20 tahun industri farmasi lain tidak boleh memproduksi dan memasarkan obat yang sama kecuali ada perjanjian khusus dengan industri pemilik paten. Apabila masa paten obat tersebut telah habis, maka obat tersebut dikategorikan sebagai obat generik bermerek (Yusuf, 2016).

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (Hiperglikemia). DM terbagi dalam 2 macam yaitu Diabetes Melitus tipe 1 yang diakibatkan kekurangan insulin dapat dipicu dengan adanya infeksi oleh virus tertentu dan terkadang oleh racun di lingkungan, kemudian ada DM tipe 2 yang disebabkan insulin tidak mencukupi dan resistensi insulin yang dapat dipicu oleh berbagai faktor antara lain (usia, etnis, dan genetik) (IDF, 2011).

Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020 untuk menetapkan kadar tablet glibenklamid maka disarankan menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Namun metode tersebut memerlukan alat dan biaya yang cukup mahal dan waktu analisi yang lebih lama. Maka dari itu, diperlukannya metode alternatif yang lain yang memerlukan alat dan biaya yang cukup murah serta waktu yang relatif singkat namun dapat memberikan hasil yang cukup akurat dan presisi yang baik (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

Maka digunakanlah metode Spektrofotometri UV-Vis selain biaya yang dikeluarkan cukup murah dan waktu yang relatif singkat, metode ini juga bisa digunakan untuk menganalisis banyak zat organik dan anorganik dengan hasil yang selektif dan mempunyai ketelitian yang cukup tinggi sebesar 1-3% (Rohmah, *et al.*, 2021).

Berdasarkan hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Tresnawati dan Saputri pada tahun 2004 menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan sampel tunggal glibenklamid dengan kondisi λ_{maks} 229,5 nm range konsentrasi 3-15 $\mu\text{g/ml}$ menghasilkan standar deviasi sebesar 1,32% dan hasil recoveri sebesar 99,70-101,89%.

Berdasarkan hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Bilal, A., dkk (2013, memaparkan hasil tentang penentuan kualitatif dan kuantitatif pada glibenklamid dari berbagai merk yang ditentukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Analisis Spektrofotometri

UV-Vis sangat cocok pada kondisi sebagai berikut = 6,4 nm, pada kisaran 200-400 nm, absorbansi methanol pada 239 nm ditetapkan sebagai blanko. Hasil yang didapatkan dari penelitian tersebut yaitu nilai pemulihan dari tablet glibenklamid merk Daonil[®] (100,89%), merk Diabetes[®] (99,85%) dan merk Euglukon[®] (101,15%).

Berdasarkan hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Siregar,W. S (2018), memaparkan tentang hasil dari penentuan kadar metformin dan glibenklamid dalam campuran sediaan tablet yang di analisis menggunakan Spektrofotometri UV secara *Area Under Curve* (AUC) memenuhi persyaratan kadar sediaan tablet yang tertera di dalam Farmakope Indonesia Edisi V yakni (103,27±1,7521)% dan untuk rentang kadar glibenklamid dalam suatu tablet menurut Farmakope edisi VI tahun 2020 yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% untuk metformin dan (98,02 ± 2,0404)% untuk glibenklamid.

J. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Jumlah kadar glibenklamid di dalam tablet generik dan bermerk memenuhi syarat kadar dari Farmakope Indonesia ed VI.
2. Diketahui hasil Q15 dan Q45 dari tablet glibenklamid generik dan bermerk.
3. Terdapat kemiripan faktor disolusi (F_2 dari obat generik dan bermerk.