

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Sejarah diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi dimana terdapat peningkatan kadar glukosa darah diatas normal. DM menjadi salah satu bahaya terbesar bagi kesehatan diseluruh dunia. Berdasarkan sumber yang didapatkan DM dibagi menjadi empat kelompok yaitu, DM tipe-1, DM tipe-2, DM gestasional, dan DM tipe lain. (Adi, 2019)

Menurut penelitian epidemiologi menyatakan bahwa prevalensi dan angka insidensi DM meningkat diseluruh dunia terutama DM tipe-2. Diperkirakan penduduk Indonesia sebanyak 133 jiwa pada tahun 2003 yang berusia diatas 20 tahun terkena DM dengan prevalensi sebesar 14,7% didaerah urban dan 7,2% di daerah rural. Diperkirakan pada 2030 akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun sebagai penyandang DM dengan asumsi hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Departemen Kesehatan pada tahun 2018 menunjukan prevalensi DM meningkat hingga 8,5%. (Adi, 2019)

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah yang disebabkan karena kekurangan insulin, resistensi insulin bahkan keduanya. Insulin merupakan suatu hormone yang diproduksi oleh sel β pankreas untuk mengontrol glukosa dalam darah. Penyebab utama kekurangan insulin adalah kerusakan sel pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Reseistensi insulin adalah penurunan kemampuan insulin untuk mendorong penggunaan glukosa atau penurunan respon sel target, seperti hati, otot, dan jaringan terhadap kadar insulin fisiologis. (Baynest, 2015)

2. Klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus digolongkan menjadi:

2.1. Diabetes melitus tipe-1. Merupakan suatu kondisi dimana peredaran darah tidak dapat diangkut ke dalam sel. DM Tipe-1 biasanya diderita oleh anak-anak atau remaja yang dapat didiagnosis pada laki-laki maupun perempuan. Gejala DM Tipe-1 biasanya sering muncul dengan cepat, jika tidak segera diobati dengan suntikan insulin atau terapi lain kondisi ini dapat menjadi semakin parah hingga

menyebabkan koma. (Tandra, 2020). DM tipe-1 juga dapat disebabkan karena kerusakan autoimun sel β pankreas.

2.2. Diabetes melitus tipe-2. Diabetes melitus tipe -2 atau Non Insulin Dependent diabetes mellitus (NIDDM) terjadi karena resistensi insulin dimana insulin tidak dapat membawa glukosa ke jaringan. Dalam resistensi insulin tidak biasa berfungsi karena kadar darah yang tetap tinggi akan menghambat pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan hati. Adanya glukosa bersama dengan bahan sekresi insulin lain yang mengakibatkan sel β pankreas desentiasi terhadap pankreas.

DM tipe ini merupakan jenis yang paling umum, 90-95% penderita memiliki usia diatas 40 tahun. Namun DM ini juga bias menyerang anak-anak maupun remaja. Pasien dengan DM tipe ini harus mengonsumsi obat oral untuk membantu meningkatkan fungsi insulin, mengurangi jumlah gula darah, serta meningkatkan kualitas hati untuk mengelolah gula. (Tandra, 2020)

2.3. Diabetes melitus tipe gestational. Diabetes ini juga sering disebut dengan diabetes gestasi yang dikenal sebagai diabetes disebabkan karena perkembangan hormon yang terjadi pada wanita hamil dan menyebabkan resistensi insulin. DM tipe ini dapat didiagnosis pada masa kehamilan trimester kedua atau ketiga tanpa adanya gejala diabetes kehamilan yang jelas. (Tandra, 2020).

2.4. Diabetes melitus tipe lain. Diabetes yang tidak termasuk dalam kelompok diatas merupakan diabetes sekunder, atau diabetes yang disebabkan oleh penyakit lain. Diabetes ini mempengaruhi kerja insulin. Gangguan kelenjar adrenal atau hipofisis, penggunaan hormone hipofisis, pemakaian beberapa obat antihipertensi, malnutisi (Tandra, 2020).

3. Etiologi diabetes melitus

Beberapa hal yang dapat menyebabkan DM menurut (Tandra, 2020) sebagai berikut:

3.1. Usia. Memasuki usia lanjut diabetes bisa saja muncul jika tubuh dipenuhi dengan makanan-makanan yang berkalori tinggi atau terlalu banyak karbohidrat hal ini dapat menyebabkan kemampuan insulin dan pankreas melemah.

3.2. Ras atau etnis. Diabetes lebih sering terjadi pada orang yang memiliki kulit hitam dari pada orang yang berkulit putih.

3.3. Gaya hidup. Beberapa hal yang dapat menyebabkan resistensi insulin yaitu, tidak sarapan, makan larut malam, sering merokok, kurangnya beraktivitas atau bergerak sehingga hal tersebut dapat menyebabkan kegemukan. Lebih dari 70% orang gemuk dapat terkena diabetes, selain itu orang gemuk juga dapat menyebabkan resiko terkena penyakit jantung atau stroke, karena semakin banyak lemak yang tertimbun diperut, insulin menjadi lebih sulit bekerja yang akhirnya gula darah dapat meningkat dengan mudah.

3.4. Obat - obatan golongan steroid. Penderita asma atau rematik yang sering mengonsumsi obat-obatan golongan steroid memiliki efek counter-insulin yang menyebabkan gula darah meningkat. Contoh beberapa obat tuberkulosis (INH) obat asma (salbutamol dan terbutaline), obat penurun kolesterol (niacin) dan juga obat HIV (pentamidin dan protease inhibitor).

3.5. Infeksi pada pankreas. Diabetes dapat disebabkan oleh pankreatitis atau penyakit yang menyerang kelenjar hipofisis seperti akromegali.

3.6. Kehamilan. Diabetes dapat terjadi pada 2-5% wanita yang sedang mengalami masa kehamilan.

3.7. Keturunan. DM dapat disebabkan karena genetika atau keturunan. Jika seseorang dalam suatu keluarga memiliki riwayat penyakit DM, maka kemungkinan keluarga yang lain juga dapat terkena DM.

3.8. Stress. Dalam kondisi stress dapat menyebabkan hormon counter insulin yang bekerja berlawanan dengan kerja insulin yang dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah,

3.9. Obesitas. Pada setiap orang yang mengalami obesitas membutuhkan sel energi yang sangat banyak, sehingga dapat menyebabkan peningkatan metabolisme glukosa yang dapat menyebabkan hipertropi sel β pankreas, dalam kondisi ini insulin yang dihasilkan oleh pankreas akan mengalami penurunan.

3.10. Infeksi. Masuknya kuman, bakteri maupun adanya virus ke dalam pankreas dapat menyebabkan kerusakan sel pada pankreas akibat dari kerusakan sel ini fungsi dari pankreas akan terganggu dan mengalami penurunan.

4. Patofisiologi diabetes melitus

Resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas dapat menyebabkan terjadinya patofisiologis DM. Hal ini dapat disebabkan karena kegagalan sel-sel sasaran insulin dalam memberikan respon insulin secara normal (resistensi insulin). Faktor yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin yaitu obesitas, aktivitas fisik rendah, dan bertambahnya usia (Gina, 2021).

5. Gejala diabetes melitus

Pada tahap awal DM biasanya tidak menunjukkan gejala bahwa pasien mengalami diabetes. Gejala umum penderita diabetes adalah sebagai berikut: Polydipsia yaitu meningkatnya rasa haus karena air dan elektrolit dalam tubuh berkurang. Polifagia yaitu meningkatnya rasa lapar yang disebabkan karena berkurangnya glukosa dalam jaringan. Glikosuria yaitu urin mengandung glukosa biasanya terjadi ketika kadar glukosa darah 180 mg/dl. Polyuria yaitu osmolaritas mengalami peningkatan filtrat glomerulus dan terhambatnya reabsorpsi air dalam tubulus ginjal sehingga volume urine akan meningkat. Merasa kelelahan karena gangguan pemanfaatan CHO. Penurunan berat badan yang disebabkan karena kehilangan cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot serta lemak akan diubah menjadi suatu energi. Gejala lain yang meliputi berkurangnya daya penglihatan, mengalami konstipasi, mengalami kram, dan mengalami penyakit infeksi candidiasis.

6. Penatalaksanaan diabetes melitus

Penatalaksanaan DM menurut (Perkeni, 2021) :

Penatalaksanaan DM dapat dilakukan dengan terapi farmakologis yang terdiri dari penggunaan obat oral dan obat suntikan. Terapi farmakologis ini juga harus diberikan bersama dengan pengaturan makan (diet) serta latihan jasmani yang dikenal dengan gaya hidup sehat.

Berikut penatalaksanaan DM secara farmakologis:

6.1 Penatalaksanaan DM secara oral.

6.1.1. Golongan sulfonilurea. Obat golongan sulfonilurea bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin sel β pankreas, golongan ini memiliki efek samping utama yaitu hipoglikemia serta peningkatan berat badan. Obat yang termasuk kedalam golongan sulfonilurea yaitu, glibenclamide, glimepiride, gliquidone, glipizide serta gliclazide.

6.1.2. Golongan glinid. Obat golongan glinid memiliki cara kerja yang hampir sama dengan sulfonilurea tetapi lokasi reseptornya berbeda. Golongan glinid bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan glinid memiliki dua macam obat yaitu Repaglinid yang merupakan suatu derivat asam benzoate, dan Nateglinid yang merupakan derivat fenilalanin. Kedua obat tersebut diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian obat secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati.

6.1.3. Golongan biguanida. Metformin merupakan obat DM golongan biguanida yang memiliki efek untuk mengurangi gluconeogenesis (produksi glukosa hati) serta peningkatan glukosa dalam jaringan perifer. Metformin merupakan obat yang paling populer atau banyak dikenal masyarakat. Para dokter akan memberikan metformin sebagai obat first line (obat lini pertama) yang akan diberikan pada pasien penderita DM tipe-2.

6.1.4. Golongan thiazolidinediones (TZD). Obat golongan TZD bekerja dengan cara menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan retensi cairan tubuh. TZD tidak disarankan untuk pasien dengan kondisi gagal jantung, karena dapat memperburuk edema atau retensi cairan. TZD biasanya dikombinasikan dengan obat golongan biguanid atau sulfonilurea. Contoh obat golongan ini adalah Pioglitazon.

6.1.5. Golongan inhibitor alpha-glucosidase. Obat golongan ini bekerja dengan cara menghentikan aktivitas enzim alfa-glucosidase dalam saluran pencernaan yang dapat menghambat absorpsi glukosa oleh usus halus. Enzim alfa-glucosidase dapat memecah karbohidrat kompleks menjadi monosakarida. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose.

6.1.6. Golongan inhibitor DPP-4. Obat golongan ini bekerja dengan menghentikan enzim DPP-4 tubuh. Enzim ini dapat menghancurkan hormon incretin yang diperlukan tubuh untuk mengontrol kadar gula darah dalam tubuh. Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin, Linagliptin, dan Vildagliptin.

6.1.7. Golongan SGLT-2 inhibitor. Obat golongan ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa oleh tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urine. Obat ini memiliki manfaat untuk menurunkan tekanan darah dan berat badan. Contoh obat golongan ini adalah Dapagliflozin.

6.1.8. Obat diabetes melitus injeksi atau suntik. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein serta lemak. Fungsi dari insulin adalah untuk meningkatkan pengambilan glukosa oleh sebagian besar sel jaringan dan mendorong pembentukan protein dan lemak dari glukosa. Insulin dan obat lain dapat bekerja sama dengan baik untuk pasien yang tidak terkontrol dengan diet atau pemberian hipoglikemik oral. Contoh dari insulin seperti Humalog, novorapid, lantus dan levemir (Fatimah, 2015).

6.2 Penatalaksanaan Diabetes Melitus Non-Farmakologis.

6.2.1 Edukasi. Edukasi bertujuan untuk promosi mengenai kesehatan hidup menjadi sehat. Hal ini sangat perlu dilakukan sebagai upaya pencegahan dan bisa digunakan sebagai pengelola DM secara holistik.

6.2.2 Terapi nutrisi medis. Pasien DM yang menggunakan obat oral ataupun insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah harus diberikan pengetahuan mengenai jadwal makan yang teratur, jenis makanan yang baik beserta jumlah kalori makanan tersebut.

6.2.3 Latihan jasmani atau olahraga. Salah satu komponen pengendalain DM adalah dengan melakukan latihan jasmani atau latihan fisik. Selain untuk menjaga tubuh agar tetap sehat juga dapat menurunkan berat badan serta meningkatkan sensitivitas insulin dengan begitu kendali glukosa akan terjaga dengan baik. Latihan fisik yang dianjurkan pada pasien ini seperti, jalan santai, bersepeda, jogging, dan berenang.

B. Obat DM Golongan Sulfonilurea

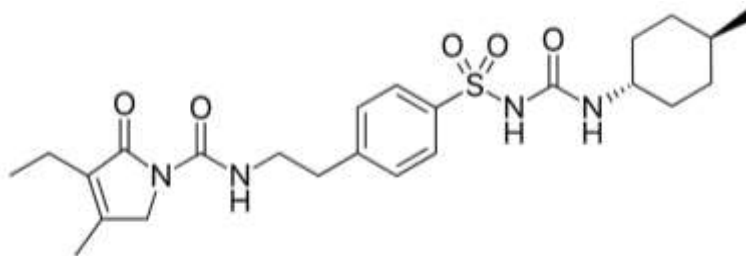
Obat DM golongan sulfonilurea memiliki beberapa generasi yaitu, generasi 1 generasi 2, dan generasi 3. Namun pada penelitian ini penulis ingin meneliti mengenai efektivitas golongan sulfonilurea generasi 2 dan generasi 3.

1. Glimepiride



Gambar 1. Obat glimepiride

Obat tablet glimepiride merupakan suatu obat yang mengandung glimepirida dengan nama IUPAC nya adalah $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak melebihi dari 110,0% dari jumlah yang tertera. (FI edisi V, 2014).



Gambar 2. Struktur senyawa glimepiride

1.1. Deskripsi glimepiride. Glimepiride merupakan salah satu golongan sulfonilurea yang berkhasiat untuk membantu menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan mendorong pankreas untuk memproduksi insulin dan memaksimalkan jumlah insulin yang diproduksi. Glimepiride memerlukan waktu untuk mencapai efek yang maksimal dan efek ini berlangsung selama satu hari. Dibandingkan dengan sulfonilurea lainnya glimepiride memiliki efek kardiovaskular yang sedikit. Efek terutama pada myocytes melalui blokde saluran kalium yang bergantung pada ATP. Para peneliti berpendapat bahwa glimepiride memblokir saluran kalium dalam myosit jantung yang bergantung pada ATP sakolemmal melalui saluran kalium mitokondria, sehingga mempertahankan prakondisi miokard. Glimepiride lebih aman dan ideal untuk digunakan pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular. (Kentaro Trerattanavong, Juli 2023)

1.2. Mekanisme kerja. Glimepiride bekerja pada pasien yang memiliki aktivitas sek beta pankreas yang tersisa. Glimepiride bertindak pada saluran kalium dan membrane sel beta pankreas yang bergantung pada ATP yang menyebabkan depolarisasi iatogenik dengan mencegah kalim keluar dari sel. Depolarisasi mengaktifkan saluran kalsium yang bergantung pada tegangan pada membran sel, yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler dan eksositosis insulin berikutnya ke dalam aliran darah. Sedangkan insulin berkerja pada reseptor membrane sel, menyebabkan ekspresi GLUT-4 dan pergerakan glukosa ke dalam sel hal ini dapat menjadi penyebab penurunan kadar glukosa darah. Menurut penelitian glimepiride juga berinteraksi dengan Epac3, sebuah pengusiran nukleotida yang mengontrol eksositosis granul insulin. Glimepiride menunjukan hubungan linier antara serum glimepiride dan melepaskan insulin dalam kondisi eugliem dan hiperglikemik. (Kentaro Trerattanavong, Juli 2023)

1.3. Dosis penggunaan. Dosis obat glimepiride yang biasanya digunakan oleh pasien adalah 1mg, 2mg, 3mg, dan 4 mg dikonsumsi dalam sehari sebanyak 1 tablet sebelum makan. Penting untuk dicatat bahwa pedoman saat ini tidak memiliki rejimen dosis tetap untuk glimepiride. Pasien yang rentan terhadap hipoglikemia harus dimulai dengan dosis awal 1mg dalam sehari. Setelah terapi awal dosis pemeliharaan standar adalah 1mg sampai 4mg. dosis glimepiride ini dapat ditingkatkan hingga 8 mg sekali sehari, namun tetap harus bergantung pada kadar glukosa darah dan hemoglobin pasien. Metode pemantauan untuk glimepiride termasuk pemantauan glukosa yang sering dan pemantauan hemoglobin A1c setiap 3 hingga 6 bulan. Pada pasien yang memiliki patologi ginjal, pemantauan tingkat filtrasi glomerulus dapat direkomendasikan karena glimepiride terutama diekskresikan melalui ginjal. (Kentaro Trerattanavong, Juli 2023). Glimepiride memiliki durasi kerja yang lebih lama daripada glibenclamide. Glimepiride memiliki durasi kerja hingga 24 jam, obat ini lebih efektif untuk penderita DM dengan tipe 2 . Efek kerja obat akan mulai terasa sekitar 2- 3 jam setelah pemberian.

1.4. Toksisitas. Hipoglikemia dapat terjadi jika overdosis dalam penggunaan obat golongan sulfonilurea seperti glimepiride. Gejala hipoglikemia dari 2 kategori yang harus diketahui yaitu,gejala otonom seperti , tremor, palpitasi, mual, takikardia,diaphoresis dan kecemasan.

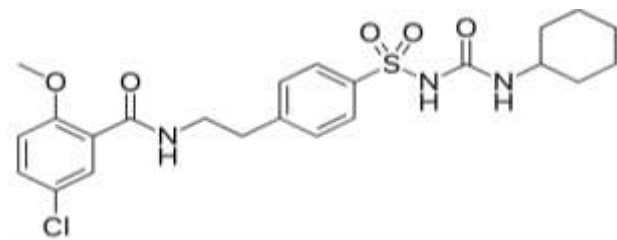
Gejala neuroglukot seperti kebingungan, kelelahan, sakit kepala, kantuk, koma, dan kejang. Pengakuan cepat dan pembalikan hipoglikemia sangat penting dalam meningkatkan prognosis pada mereka yang telah overdosis glimepiride. Manajemen awal yaitu dekstrosa intravena, banyak pasien tidak memiliki fungsi pankreas yang cukup untuk merangsang produk insulin endogen yang menyebabkan siklus infus dekstrose dan hipoglikemia kembali. Akibatnya beralih ke octreotide, somatostatin, analog yang bertahan lama. Untuk mencegah kontaminasi, arang aktif harus diberikan sesegera mungkin, suntikan intramuscular gmucagon dapat meningkatkan glukosa darah sementara melalui glikogenolisis fisiologis dan gluconeogenesis dalam kondisi darurat atau pra-rumah sakit karena glucagon mampu meningkatkan pelepasan insulin maka dari itu glucagon tidak dianjurkan (Kentaro Trerattanavong, Juli 2023).

2. Glibenclamide



Gambar 3. Obat Glibenclamid

Glibenclamide merupakan obat yang mengandung glibenklamida, dengan nama IUPAC $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak melebihi 105,0% dari jumlah yang tertera (FI.V. 2014).



Gambar 4. Struktur senyawa glibenclamide

2.1. Deskripsi glibenclamide. Glibenclamide merupakan suatu golongan obat sulfonilurea generasi ke dua. Glibenclamide merupakan

suatu obat yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Glibenklamid dapat menyebabkan hipoglikemia dan tidak memiliki efek samping yang signifikan. Efek samping yang paling umum adalah hiperglikemia dan penambahan berat badan. Penting untuk berhati-hati dengan glibenklamid pada pasien yang kekurangan gizi, penyalahgunaan alkohol, memiliki disfungsi ginjal dan jantung, atau penyakit gastrointestinal. Glibenklamid bekerja dengan sistem menstimulasi pengeluaran insulin dengan cara menghambat penempelan reseptor sulfonilurea di sel β yang akhirnya menyebabkan adanya tegangan pembekuan calcium channel yang akhirnya terjadi peningkatan kalsium intra sel β . (Hutapea *et al.*, 2021)

2.2. Mekanisme kerja. Glibenclamid memiliki mekanisme farmakologi sebagai berikut: Glibenclamid berikatan dengan reseptor di pankreas yang menutup kanal kalium, kemudian terjadi depolarisasi yang membuka kanal kalium. Ion kalium masuk kedalam sel pankreas dan merangsang granula insulin untuk melepaskan insulin yang menghasilkan penurunan kadar glukosa darah (Irawan, 2022). Glibenclamid merupakan obat golongan sulfonilurea generasi 2 yang bermanfaat untuk menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan sekresi insulin. Reaksinya terjadi pada reseptor sulfonilurea yang merupakan suatu potassium channel yang bergantung pada ATP, meningkatkan depolarisasi sel β pankreas dan memiliki kemampuan untuk merangsang sekresi insulin melalui eksositosis.

2.3. Dosis penggunaan. Dalam kebanyakan kasus obat glibenclamid dikonsumsi harian berkisar antara 2,5 hingga 20 mg dengan dosis awal 1,25mg perhari untuk pasien DM geriatrik. (Asmiati Elva *et al.*, 2022). Durasi kerja glibenclamid cukup lama yaitu pada waktu 12-24 jam, dan efek maksimal obat glibenclamid dicapai dalam waktu 2- 4 jam setelah pemberian.

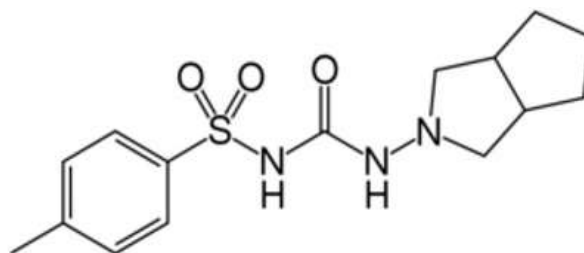
2.4. Tokisitas. Interaksi obat yang dapat menyebabkan toksisitas glibenclamid yaitu dengan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan (MAOI) yang dapat menyebabkan hiperglikemia. Dalam efek metabolik untuk menghindari episode hipoglikemia, pasien dengan insufisiensi renal, insufisiensi hepar, lansia, malnutrisi, insufisiensi adrenal, defisit kalori, pasca olahraga berat, dan terapi kombinasi memiliki risiko hipoglikemia lebih tinggi.

3. Gliclazide



Gambar 5. Obat Gliclazide

Gliclazide merupakan obat dengan nama IUPAC $C_{15}H_{21}N_3O_3S$. Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam diklorometana, agak mudah larut dalam aseton dan sedikit larut dalam etanol 96%.



Gambar 6. Struktur Senyawa Gliclazide

3.1. Deskripsi gliclazide. Gliclazide merupakan suatu obat golongan sulfonilurea generasi ke-2. Gliclazide adalah salah satu obat oral hipoglikemik yang digunakan untuk mengobati DM non- insulin-dependent (NIDDM). Gliclazide bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin yang rusak serta memiliki kemampuan untuk mengubah resistensi insulin yang ditunjukkan pada pasien dengan NIDDM. Penurunan kadar glukosa darah yang dipertahankan selama pemberian jangka pendek maupun jangka panjang (Katharine, 2012)

3.2. Mekanisme kerja. Gliclazide bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin yang rusak serta memiliki kemampuan untuk mengubah resistensi insulin yang ditunjukkan pada pasien dengan NIDDM. Penurunan kadar glukosa darah yang dipertahankan selama pemberian jangka pendek maupun jangka panjang. Gliclazid mengurangi kadar glukosa darah pada pasien NIDDM dengan mengoreksi sekresi insulin yang rusak dan resistensi insulin perifer. Setelah pemberian gliclazide sekresi insulin yang tidak berstimulasi dan dirangsang dari sel pankreas

sehingga menjadi meningkat. Hal ini terjadi karena gliclazide mengikat reseptor tertentu pada sel – sel pankreas yang menghalangi sekresi insulin. (Katharine, 2012).

3.3. Dosis penggunaan. Obat gliclazide biasanya digunakan oleh pasien NIDDM dewasa yang gagal menanggapi pembatasan diet. Dosis yang perlu dikonsumsi pada penderita ini umumnya diperlukan sebagai kontrol glikemik yang memadai adalah 160mg tetapi dapat ditingkatkan hingga 320 mg/ hari. Dosis lebih dari 160 mg/ hari diberikan dalam dua dosis dengan makan pagi atau sore hari. (Katharine, 2012). Gliclazide memiliki durasi kerja yang singkat dibandingkan glimepiride dan glibenclamide. Durasi kerja gliclazide berkisar antara 12 jam dengan efek maksimal yang akan dicapai 4-6 jam setelah pemberian

3.4. Toksisitas. Gliclazide dikontraindikasikan pada diabetes mellitus insulin-dependent, diabetes yang dipersulit oleh ketosis dan asidosis, dan kehamilan. Gliclazide juga tidak disarankan untuk pasien dengan gagal ginjal atau hati yang parah. Resiko hipoglikemia dapat terjadi jika penderita mengonsumsi obat tidak sesuai aturan yang dianjurkan. Beberapa interaksi obat metabolik dapat terjadi karena dapat meningkatkan konsentrasi gliclazide plasma dan menyebabkan hipoklikemia, seperti perpindahan dari protein plasma, mengurangi pembersihan dan penghambatan metabolisme glikalin. Selain itu induksi metabolisme gliclazide mengakibatkan penurunan control glikemik. Sangat tidak disarankan memberikan gliclazide bersama dengan obat yang dapat mengurangi tanda-tanda hipoglikemia atau meningkatkan sekresi insulin. (Katharine, 2012).

C. Hewan Percobaan

1. Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) merupakan suatu hewan kecil dari kelas mamalia. Mencit sering digunakan sebagai alat untuk penelitian ilmiah terutama pada bidang biologi, genetika, toksikologi, patologi, dan bidang lainnya. Mencit digunakan dalam laboratorium pengujian dari 40%- 80% sebagai model hewan percobaan. Mencit (*Mus musculus*) memiliki ciri khas dengan ukuran panjang tubuhnya berkisar 7-10 cm (tanpa ekor). Mencit merupakan hewan omnivore yang dapat hidup diberbagai tempat, mereka memiliki masa hidup yang singkat dan siklus hidup yang cepat. Mencit dapat bereproduksi dengan cepat dan

memakan segala jenis makanan, seperti biji- bijian, buah- buahan, serangga dan makanan lainnya. (Muliani, 2011). Mencit merupakan hewan yang tersertifikasi sebagai hewan percobaan. Mencit yang tersertifikasi diharapkan mempermudah para peneliti dalam memperoleh hewan untuk percobaan yang sesuai dengan kriteria. Untuk memilih mencit yang layak sebagai hewan percobaan para peneliti harus memantau beberapa hal diantaranya, kontrol pakan, kontrol kesehatan, pengawasan perkawinan, jenis, umur, berat badan, jenis kelamin, dan selisih genetik. (Widiartini,2013) Untuk mendapatkan mencit yang telah memenuhi standar harus memahami tentang kesehatan mencit dan perlakuan atau upaya budidaya yang baik.

2. Sistematika hewan percobaan

Sistematika hewan percobaan adalah sebagai berikut:



Gambar 7. Mencit (*Mus musculus*) (Permatasari, 2019)

Kingdom	: Animalia
Genus	: Mus
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Super family	: Murinae
Species	: <i>Mus musculus</i>

3. Karakteristik fisiologis hewan percobaan

Mencit (*Mus musculus*) merupakan suatu hewan yang sangat subur dan bereproduksi dengan cepat. Mencit merupakan hewan mamalia kecil yang memiliki kaki berjumlah empat. Mencit memiliki panjang tubuh berkisar 7 – 10 cm. Mencit (*Mus musculus*) berjenis kelamin jantan lebih sering digunakan untuk penelitian laboratorium karena lebih aktif karena mencit jantan tidak memiliki hormon estrogen bahkan hormon mencit jantan lebih stabil dibandingkan dengan mencit betina, hal ini dapat

disebabkan karna fakta mencit jantan tidak memiliki hormon esterogen sama sekali. Tingkat stress pada mencit betina lebih tinggi dibanding mencit jantan, hal ini dapat mengganggu proses penelitian (Yusuf, 2022)

Mencit memiliki kebiasaan lebih aktif pada saat malam hari daripada siang hari atau disebut sebagai hewan nocturnal. Mencit juga salah satu hewan penakut daripada hewan pengerat lainnya, tetapi di alam mereka lebih bersosialisasi dan mengontrol wilayah mereka sendiri. Berat mencit dewasa berkisar 20- 45 gram dengan panjang 12-20 cm dari ujung kepala hingga ujung ekor. Mencit memiliki bulu yang halus daripada hewan pengerat lainnya. Bulu mencit terdiri dari beberapa warna seperti, putih, coklat, atau abu – abu, hingga campuran putih dan hitam. Mencit memiliki ekor yang berbulu halus dan panjang. Kepala mencit berbentuk segitiga dengan kumis yang panjang. Mencit dapat menghasilkan kotoran berkisar 40-100 perharinya.

4. Penanganan hewan percobaan

Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan yang cukup sering digunakan untuk bahan eksperimen dalam laboratorium farmakologi. Menggunakan hewan sebagai bahan penelitian bertujuan untuk menguji keamanan suatu zat obat sebelum diberikan pada manusia untuk beberapa penyakit seperti, diabetes, kanker, diare, jantung dan lain sebagainya. Hal ini dilakukan karena sifat biologis tubuh mencit mirip dengan manusia (Putrii, 2018)

Berikut adalah cara yang baik dan benar dalam penanganan hewan uji dengan cara memegang hewan uji, memegang ekor dengan menggunakan tangan kanan kemcuiaan letakan mencit pada tempat yang datar dan diberi kawat atau ram pada penutup kandang, ibu jari tangan sebelah kiri memegang tengkuk pada mencit tetapi bagian ekor tetap dipageng menggunakan tangan kanan. Menghadapkan permukaan perut kedepan atau membalikan badan mencit, kemudian ekor dijepit antara jari manis dan kelingking menggunakan tangan kiri.(Putri, 2018).

5. Pemberiaan oral

Pemberian obat oral pada mencit menggunakan alat suntik (*supit*) yang dilengkapi dengan jarum oral yang ujungnya tidak lancip melainkan berbentuk bulat kemudian dimasukan kedalam mulut mencit melalui tepi langit-langit sampai esophagus.



Gambar 8. Supit Oral

Sebelum mengoralkan sediaan obat pada mencit harus mempertimbangkan dosis perlakuan mencit dengan konversi dosis manusia ke dosis hewan. Berikut tabel konversi dosis.

Tabel 1 Tabel factor konversi

Hewan	Mencit (20g)	Tikus (200g)	Marmot (400g)	Kelinci (1,5kg)	Kucing (2 kg)	Kera (4 kg)	Anjing (12 kg)	Manusia (70 kg)
Mencit (20g)	1	7	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus (200g)	0,14	1	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot (400g)	0,08	0,57	1	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci (1,5kg)	0,04	0,25	0,44	1	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing (2 kg)	0,03	0,23	0,41	0,92	1	2,2	4,1	13,0
Kera (4 kg)	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing (12 kg)	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1	3,1
Manusia (70 kg)	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

D. Metode Toleransi Glukosa Oral

Salah satu metode uji antidiabetik adalah metode tes toleransi glukosa (TTGO). Tes toleransi glukosa oral adalah tes sensitive untuk evaluasi DM. Prinsip dari metode ini adalah hewan uji yang akan digunakan untuk pengujian harus dipuasakan selama kurang lebih 16 jam. Hewan uji dipuasakan dengan tujuan agar sistem saluran pencernaan hewan uji dalam keadaan kosong sehingga tidak dapat mempengaruhi absorpsi obat. (Sinata *et al.*, 2023).

Prosedur pemeriksaan TTGO yaitu sebanyak 20 ekor mencit dibagi menjadi 4 kelompok uji. Kemudian melakukan penimbangan berat badan mencit. Sebelum mencit diberikan perlakuan harus dipuasakan selama kurang lebih 16 jam agar glukosa darah mencit stabil dan diharapkan tidak ada perubahan kadar glukosa darah karena asupan makanan. Mencit yang telah dipuasakan diambil sampel darah melalui ekor untuk menentukan kadar gula darah awal sebelum pemberian beban glukosa (T0). Kemudian setiap kelompok mencit dibebankan glukosa secara peroral. Untuk memastikan bahwa semua mencit yang akan digunakan untuk pengujian dalam kondisi hiperglikemik ($\geq 200\text{mg/dl}$) dilakukan pengambilan sampel darah setelah 30 menit. Kemudian untuk kelompok pertama merupakan kelompok mencit tanpa perlakuan (sebagai kontrol negative) yang hanya dioral dengan Na. CMC, sedangkan kelompok 2 diberi perlakuan dengan glimepiride, kelompok 3 diberi perlakuan dengan glibenclamide dan untuk kelompok 4 diberi perlakuan dengan gliclazide. Pemeriksaan kadar glukosa darah mencit dilakukan setelah mencit diberi perlakuan. Pemeriksaan ini dilakukan pada waktu ke-30, 60, 90, 120, dan 240 menit (*post-test*) kadar gula darah mencit diukur dengan menggunakan alat glucometer dan strip glucose untuk melihat grafik penurunan kadar gula darah mencit. Pemeriksaan kadar glukosa mencit dilakukan untuk mengetahui suatu ke-efektifitasan sediaan obat dalam menurunkan kadar glukosa darah (Nugrahani, 2012).

E. Landasan Teori

Diabetes Melitus merupakan suatu kondisi dimana terdapat peningkatan kadar glukosa darah diatas normal. DM menjadi salah satu bahaya terbesar bagi kesehatan diseluruh dunia. Berdasarkan sumber yang didapatkan DM dibagi menjadi empat kelompok yaitu, DM tipe-1, DM tipe-2, DM gestasional, dan DM tipe lain. (Adi, 2019). Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah yang disebabkan karena kekurangan insulin, resistensi insulin bahkan keduanya. Insulin merupakan suatu hormone yang diproduksi oleh sel β pankreas untuk mengontrol glukosa dalam darah. Penyebab utama kekurangan insulin adalah kerusakan sel pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Reseistensi insulin adalah penurunan kemampuan insulin untuk mendorong penggunaan glukosa atau penurunan respon sel target,

seperti hati, otot, dan jaringan terhadap kadar insulin fisiologis (Baynest, 2015).

Sulfonilurea merupakan suatu golongan obat yang digunakan pada terapi pengobatan Diabetes Melitus tipe -2 yang berfungsi untuk menurunkan kadar gula darah pada pasien dengan cara kerjanya merangsang pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin. Golongan ini diketahui memiliki kemampuan dalam mengurangi kadar HbA1c sebesar 0,8 – 2,0 % dan kadar gula darah puasa sebesar 60 – 70 mg/dl. Sulfonilurea merupakan obat yang efektif dan aman. Obat golongan sulfonilurea memiliki waktu paruh panjang sehingga dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti hipoglikemia dan penambahan berat badan. Beberapa contoh obat yang termasuk dalam golongan sulfonilurea diantaranya sebagai berikut Glibenclamid, glipizide, glimepiride, gliquidon dan gliclazid (Khairinnisa & Yusmaini, 2020).

Glimepiride merupakan salah satu golongan sulfonilurea yang berkhasiat untuk membantu menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan mendorong pankreas untuk memproduksi insulin dan memaksimalkan jumlah insulin yang diproduksi. Glimepiride memerlukan waktu untuk mencapai efek yang maksimal dan efek ini berlangsung selama satu hari. Dibandingkan dengan sulfonilurea lainnya glimepiride memiliki efek kardiovaskular yang sedikit. Efek terutama pada myocytes melalui blokade saluran kalium yang bergantung pada ATP. Para peneliti berpendapat bahwa glimepiride memblokir saluran kalium dalam myosit jantung yang bergantung pada ATP sarkomer melalui saluran kalium mitokondria, sehingga mempertahankan prakondisi miokard. Glimepiride lebih aman dan ideal untuk digunakan pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular. (Kentaro Trerattanavong, Juli 2023). Glimepiride memiliki durasi kerja yang lebih lama daripada glibenclamide. Glimepiride memiliki durasi kerja hingga 24 jam, obat ini lebih efektif untuk penderita DM dengan tipe 2. Efek kerja obat akan mulai terasa sekitar 2- 3 jam setelah pemberian.

Glibenclamide merupakan suatu golongan obat sulfonilurea generasi ke dua. Glibenclamide merupakan suatu obat yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Glibenclamide dapat menyebabkan hipoglikemia dan tidak memiliki efek samping yang signifikan. Efek samping yang paling umum adalah hiperglikemia dan penambahan berat badan. Penting untuk berhati-hati dengan

glibenclamide pada pasien yang kekurangan gizi, penyalahgunaan alkohol, memiliki disfungsi ginjal dan jantung, atau penyakit gastrointestinal. Durasi kerja glibenclamide cukup lama yaitu pada waktu 12-24 jam, dan efek maksimal obat glibenclamide dicapai dalam waktu 2- 4 jam setelah pemberian. Glibenclamide bekerja dengan sistem menstimulasi pengeluaran insulin dengan cara menghambat penempelan reseptor sulfonilurea di sel β yang akhirnya menyebabkan adanya tegangan pembekuan calcium channel yang akhirnya terjadi pengingkatan kalsium intra sel β . (Hutapea *et al.*, 2021).

Gliclazide merupakan suatu obat golongan sulfonilurea generasi ke-2. Gliclazide adalah salah satu obat oral hipoglikemik yang digunakan untuk mengobati DM non- insulin- dependent (NIDDM). Gliclazide bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin yang rusak serta memiliki kemampuan untuk mengubah resistensi insulin yang ditunjukkan pada pasien dengan NIDDM. Penurunan kadar glukosa darah yang dipertahankan selama pemberian jangka pendek maupun jangka panjang. (Katharine, 2012). Gliclazide memiliki durasi kerja yang singkat dibandingkan glimepiride dan glibenclamide. Durasi kerja gliclazide berkisar antara 12 jam dengan efek maksimal yang akan dicapai 4-6 jam setelah pemberian

F. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah

Pertama, obat tablet glimepiride, glibenclamide, dan gliclazide dapat memberikan efek antidiabetik pada mencit putih jantan yang diujikan dengan menggunakan tes toleransi glukosa.

Kedua, obat tablet glimepiride memberikan efek antidiabetik yang baik dibandingkan gliclazide dan glibenclamide untuk menurunkan kadar gula darah pada mencit putih jantan.