

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan masalah kesehatan yang banyak menarik perhatian karena angka prevalensinya yang bertambah meningkat, terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Sari dkk, 2008). Data menunjukkan bahwa morbiditas dan mortalitas diabetes melitus meningkat bila dibandingkan dengan populasi manusia (Nugroho, 2006). Menurut data WHO prevalensi diabetes di seluruh dunia diperkirakan meningkat dari 1,8% pada tahun 2000 menjadi 4,4% pada tahun 2030 (WHO 2008). Menurut Riskesdas 2013 Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah yaitu sebesar 3,7% dan terendah terdapat di Kalimantan Timur sebesar 2,3%.

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia dan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat defisiensi insulin atau resistensi insulin dan dapat mengakibatkan komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular (Triplitt *et al.*, 2008). Terdapat 2 tipe diabetes melitus yaitu DM tipe 1 yang diperantarai oleh degenerasi sel β Langerhans pankreas akibat infeksi virus, pemberian senyawa toksin, atau secara genetik yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa dan DM tipe 2 disebabkan karena dua hal yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin dan penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin

sebagai respon terhadap beban glukosa (Nugroho, 2006). Kedua tipe DM tersebut ditandai dengan peningkatan glukosa darah. Adapun diagnosis DM menurut ADA (*American Diabetes Association*) tahun 2014 adalah jika pemeriksaan glukosa darah acak (GDA) ≥ 200 mg/dl, pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl, pemeriksaan glukosa darah setelah TTOG (Tes Toleransi Glukosa Oral) ≥ 200 mg/dl, dan HbA_{1c} $\geq 6,5\%$.

Prinsip pengobatan yang diberikan pada penderita diabetes mellitus adalah mengendalikan dan memonitor glukosa darah penderita mendekati normal untuk mengurangi resiko terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Triplitt *et al.*, 2008). Menurut ADA (*American Diabetes Association*) tahun 2014 *goals therapy* dari pasien diabetes mellitus adalah nilai glukosa preprandial 90-130 mg/dL, glukosa postprandial < 180 mg/dL, dan HbA_{1c} $< 7\%$. Terapi awal dalam pengobatan diabetes mellitus adalah pengaturan pola makan yang sehat, olahraga secara teratur, dan menjaga berat badan agar tetap normal (ADA, 2014). Namun apabila terapi tersebut belum menghasilkan *goal therapy* yang diharapkan, maka terapi tersebut dikombinasikan dengan terapi obat baik monoterapi maupun kombinasi (Triplitt *et al.*, 2008). Terapi obat yang digunakan untuk mengendalikan glukosa darah adalah injeksi insulin dan agen oral antidiabetes. Salah satu agen oral antidiabetes yang paling sering digunakan adalah golongan sulfonilurea seperti glibenklamid, tolbutamid, dan glimepirid (Sari dkk, 2008). Hal itu disebabkan obat golongan sulfonilurea efektif untuk menurunkan glukosa darah sebesar 60-70 mg/dL dan menurunkan HbA_{1c} sebesar 1,5% - 2% (Triplitt *et al.*, 2008).

Glibenklamid merupakan obat oral antidiabetes golongan sulfonilurea generasi kedua. Obat ini paling sering digunakan untuk terapi

diabetes karena efektif dapat menurunkan glukosa darah pada 85-90% pasien diabetes mellitus tipe 2 (Sari dkk, 2008). Waktu paruh obat ini adalah 1,3-1,8 jam dengan ikatan protein plasma sebesar 99% (Burnham, 2001). Obat golongan sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia karena meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas (Yuqing *et al*, 2012). Obat golongan sulfonilurea generasi kedua 100 kali lebih poten daripada generasi pertama meskipun waktu paruhnya pendek yaitu sekitar 3-5 jam namun efek hipoglikemianya jelas terjadi pada 12 sampai 24 jam sehingga cukup diberikan satu kali sehari (Davis, 2006).

Gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada pasien DM dapat menyebabkan komplikasi yang menyerang berbagai sistem organ. Salah satu komplikasi yang sering terjadi adalah neuropati. Neuropati bisa terjadi sekitar 60% pada pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2. Neuropati merupakan komplikasi mikrovaskular yang terjadi akibat terbentuknya senyawa poli-ol. Kadar glukosa yang tinggi dalam darah menyebabkan glukosa masuk ke sel syaraf, kemudian glukosa akan diubah menjadi senyawa poli-ol yaitu sorbitol dengan bantuan enzim *aldose reductase*. Sorbitol akan terakumulasi pada sel saraf dan menyebabkan penurunan konduksi sel saraf. Sel saraf lama kelamaan akan rusak lalu mengeluarkan mediator inflamasi sehingga menyebabkan rasa nyeri (Funk, 2006). Untuk mengurangi rasa nyeri tersebut terapi yang dapat diberikan antara lain trisiklik antidepresan dengan dosis rendah, anti konvulsan, dan NSAID (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*).

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan NSAID yang sering digunakan untuk terapi. Selain digunakan sebagai terapi nyeri pada neuropati, natrium diklofenak sering digunakan pada pasien diabetes mellitus dengan komorbid penyakit tulang dan sendi dengan dosis 150

mg/hari digunakan selama 4 hari (Stockley, 2008). Natrium diklofenak merupakan NSAID nonselektif yang bekerja dengan cara mencegah sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* COX-1 dan COX-2 pada jaringan dan sistem saraf pusat. Waktu paruh natrium diklofenak adalah 1-2 jam dan obat ini terikat kuat dengan protein plasma sebesar $\geq 99,5\%$ (Reyes *et al.*, 2008). Penggunaan obat golongan NSAID sering menimbulkan interaksi farmakokinetika oleh karena itu penggunaan obat ini harus dipantau. Interaksi yang mungkin terjadi adalah pemberian natrium diklofenak dengan agen oral antidiabetes seperti glibenklamid ataupun injeksi insulin (Yadav *et al.*, 2013).

Pada pasien yang menggunakan glibenklamid sebagai terapi diabetes dan natrium diklofenak sebagai penghilang nyeri pada kondisi neuropati maupun nyeri pada komorbid penyakit tulang dan sendi, maka perlu diberikan perhatian khusus karena kedua obat ini sering menimbulkan interaksi farmakokinetika. Interaksi yang terjadi pada fase distribusi, yaitu pendesakan ikatan protein glibenklamid oleh adanya natrium diklofenak. Hal itu menyebabkan peningkatan kadar glibenklamid bebas dalam plasma darah sehingga meningkatkan resiko hipoglikemia (Sari dkk, 2008).

FDA merekomendasikan untuk memberi perhatian khusus pada pemakaian bersamaan natrium diklofenak dengan insulin atau agen oral antidiabetes karena didapati terjadinya efek hipoglikemi. Pada penelitian yang dilakukan Yadav *et al* tahun 2013 terhadap kelinci, ditemukan penurunan glukosa darah setelah pemberian natrium diklofenak dengan glibenklamid meskipun penurunan ini tidak bermakna secara statistika. Hal itu disebabkan pada hewan coba yang digunakan tidak dalam kondisi diabetes mellitus sehingga metabolismenya masih cukup baik. Penurunan glukosa darah terjadi pada 2-4 jam setelah pemberian glibenklamid dan

natrium diklofenak dengan dosis glibenklamid 0,05mg/KgBB secara oral dan dosis natrium diklofenak 1mg/KgBB secara oral. Berdasarkan latar belakang diatas mendorong dilakukan penelitian untuk mengetahui efek penurunan glukosa darah pada pemakaian glibenklamid dan natrium diklofenak pada hewan coba diabetes mellitus. Pada penelitian ini pemberian glibenklamid dan natrium diklofenak dilakukan secara bersamaan, dengan interval 0,5 dan 1 jam. Adanya interval pemberian ini berdasarkan dari t $\frac{1}{2}$ glibenklamid sehingga dapat terlihat pengaruh natrium diklofenak pada saat kadar glibenklamid dalam darah sudah tidak 100% seperti pada pemberian secara bersamaan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penggunaan natrium diklofenak pada profil glukosa darah tikus diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin ?

1.3 Hipotesa Penelitian

Natrium diklofenak dapat menurunkan glukosa darah pada tikus diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin.

1.4 Tujuan

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh penggunaan natrium diklofenak pada profil glukosa darah tikus diabetes mellitus.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus yang mendapatkan terapi glibenklamid tunggal.

2. Mengukur kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus yang mendapatkan terapi glibenklamid dan natrium diklofenak secara bersamaan
3. Mengukur kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus yang mendapatkan terapi glibenklamid dan natrium diklofenak dengan interval waktu pemberian 0,5 jam.
4. Mengukur kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus yang mendapatkan terapi glibenklamid dan natrium diklofenak dengan interval waktu pemberian 1 jam.
5. Membandingkan profil glukosa darah antara penggunaan glibenklamid tunggal, glibenklamid dan natrium diklofenak secara bersamaan, dan pada interval waktu penggunaan 0,5 jam dan 1 jam.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi tentang jenis interaksi dan efek yang ditimbulkan terkait penggunaan glibenklamid dan natrium diklofenak sehingga tidak meningkatkan resiko hipoglikemia.