

## BAB I. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan sekumpulan gejala yang timbul pada seseorang, ditandai dengan kadar glukosa yang melebihi nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin baik absolut maupun relatif. Menurut survei yang dilakukan WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Dengan prevalensi 8,6 % dari total penduduk, pada tahun 2025 diperkirakan meningkat menjadi 12,4 juta penderita (Anonim, 2005).

Banyak studi tentang stres oksidatif, perlakuan dengan antioksidan dan komplikasi diabetes menunjukkan bahwa pada penderita diabetes, stres oksidatifnya meningkat dan hal ini dapat mempercepat perkembangan komplikasinya lewat metabolisme glukosa yang berlebihan dan asam lemak bebas (Scott and King, 2004). Ketidakseimbangan antara nilai stres oksidatif dan level antioksidan pada penderita diabetes karena timbulnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) selama glikasi serta oksidasi lipid dan glukosa (Nourooz, *et.al.*, 1997). Untuk mengurangi stres oksidatif pada penderita diabetes, salah satunya dengan penggunaan antioksidan sehingga diharapkan dapat mencegah komplikasi lebih lanjut (Rosen, *et.al.*, 2002).

Flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antioksidan yang mampu menekan radikal bebas (ROS). Rutin merupakan salah satu flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Rutin banyak dijumpai dalam berbagai buah dan sayuran misalnya : apel, anggur merah, teh, bawang merah. Rutin menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dengan menurunkan peroksidasi lipid (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Coskun, *et al.*, 2005)

Terdapat kemungkinan antaraksi pada pemakaian bersama antara Rutin sebagai *dietary supplement* yang beredar di pasaran (berkhasiat antioksidan) dengan tolbutamid (obat antidiabetik oral), karena Rutin mempunyai gugus hidroksi bebas yang dapat berperan dalam proses interaksi dengan sitokrom P450 (Buening *et.al.*, 1981). Dalam penelitian ini tolbutamid digunakan sebagai obat model. Jalur biotransformasi tolbutamid terutama melibatkan enzim sitokrom

P450 sub familia 2C8, 2C9 dan 2C19 (Guengerich, 1995; Wester *et.al.*, 1999). Disamping itu tolbutamid dieliminasi oleh organ eliminasi secara lambat/sulit (rasio ekstraksi hepatic rendah EH : 0,02) sehingga cenderung mudah mengalami antaraksi dengan senyawa penginduksi enzim (Shargel and Yu, 2005). Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Rutin merupakan inhibitor enzim sitokrom P450. Sehingga diperkirakan metabolisme tolbutamid akan dihambat oleh Rutin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Rutin terhadap penghambatan metabolisme tolbutamid yang yang tercermin pada perubahan kinerja farmakologi (efek hipoglikemik) tolbutamid. Penghambatan metabolisme tolbutamid oleh Rutin kemungkinan dapat memperlama keberadaan tolbutamid dalam bentuk aktifnya, sehingga efek hipoglikemik dari tolbutamid akan meningkat.