

HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
INTISARI.....	xviii
ABSTRACT.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
1. Perumusan Masalah.....	6
2. Keaslian Penelitian.....	7
3. Urgensi (kepentingan) penelitian.....	11
B. Tujuan Penelitian.....	12
1. Tujuan Umum.....	12
2. Tujuan Khusus.....	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	14
A. Interaksi Obat.....	14
1. Interaksi farmakokinetik.....	14
2. Interaksi farmakodinamik.....	22
B. Diabetes Mellitus.....	23
1. Definisi diabetes mellitus.....	23
2. Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2.....	24
3. Insulin.....	25
4. Terapi diabetes mellitus tipe 2.....	26
5. Enzim yang berperan dalam metabolisme obat antidiabetes.....	29
C. Interaksi Antidiabetik Oral dengan Obat Herbal.....	30
D. Glipizid.....	32
1. Efek Farmakologi Glipizid.....	32
2. Farmakokinetika Glipizid.....	33

3. Analisis Glipizid.....	34
E. Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) dan Andrografolida.....	37
1. Sambiloto.....	37
2. Andrografolida.....	37
3. Interaksi ekstrak sambiloto dan andrografolida dengan obat	39
F. Landasan Teori.....	43
G. Kerangka Konsep.....	46
H. Hipotesis.....	47
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	48
A. Bahan.....	48
B. Peralatan.....	54
C. Jalanya Penelitian.....	58
1. Molekular Docking dan dinamika molekul.....	58
2. Pembuatan Ekstrak Herba Sambiloto.....	61
3. Analisis kadar andrografolida dalam ekstrak sambiloto.....	62
4. Pengukuran ekspresi CAR, PXR, CYP2C9 dan UGT1A1 sel HepG2.....	62
5. Besar Sampel Penelitian Hewan Uji.....	67
6. Optimasi dan validasi metode analisis kadar glipizid dalam plasma menggunakan High-Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	67
7. Analisis farmakokinetika menggunakan metode bioanalisis HPLC.....	74
8. Pembuatan Model Tikus Diabe tes.....	75
9. Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah pada tikus diabetes.....	76
10. Pembedahan dan Pengambilan Organ Hepar dan Pankreas.....	77
11. Analisis Ekspresi CAR, PXR, CYP2C9 dan UGT1A1 dari Organ Hepar Tikus Menggunakan qRT-PCR.....	78
12. Pengamatan morfologi insula Langerhans.....	79
13. Pengukuran Ekspresi Insulin Pankreas Menggunakan IHC.....	81
D. Variabel.....	85
E. Definisi Operasional Variabel.....	86
F. Analisis Data.....	87

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	89
A. Hasil.....	89
1. Molekular <i>docking</i> sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> Burm. f.) terhadap reseptor CAR dan PXR menggunakan MOE®.....	89
2. Analisis dinamika molekul hasil <i>molecular docking</i>	95
3. Pembuatan ekstrak etanol sambiloto.....	100
4. Pengukuran kadar andrografolida dalam ekstrak sambiloto.....	101
5. Pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol sambiloto dan andrografolida dengan glipizid terhadap ekspresi CAR, PXR, CYP2C9 dan UGT1A1 sel HepG2.....	103
6. Optimasi dan validasi metode analisis glipizid dalam plasma menggunakan HPLC.....	112
7. Pengaruh pemberian ekstrak etanol sambiloto dan andrografolida terhadap profil farmakokinetika glipizide.....	121
8. Pengaruh pemberian ekstrak etanol sambiloto dan andrografolida dengan glipizid terhadap kadar glukosa darah.....	126
9. Pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol sambiloto dan andrografolida dengan glipizid pada morfologi insula Langerhans dan ekspresi pancreatic insulin.....	130
10. Ekspresi CAR, PXR, CYP2C9 dan UGT1A1 pada hepar tikus menggunakan qRT PCR.....	134
B. Pembahasan.....	140
1. Interaksi farmakokinetika ekstrak sambiloto dan andrografolida dengan glipizide.....	140
a. Prediksi energi ikatan, prediksi interaksi, dan stabilitas kompleks andrografolida pada reseptor CAR dan PXR.....	141
b. Aplikasi metode bioanalisis glipizid pada plasma tikus menggunakan HPLC.....	144
c. Perubahan parameter farmakokinetika glipizid pada tikus normal dan diabetes setelah perlakuan kombinasi ekstrak sambiloto dan andrografolida dengan glipizide.....	147

d. Perubahan ekspresi CAR, PXR, CYP2C9, dan UGT1A1 pada sel HepG2 dan organ hepar tikus diabetes setelah perlakuan kombinasi ekstrak sambiloto dan andrografolida dengan glipizide.....	152
2. Interaksi farmakodinamika ekstrak sambiloto dan andrografolida dengan glipizid	157
a. Pengaruh induksi STZ/NA terhadap kadar glukosa darah pada pembuatan model tikus diabetes.....	158
b. Pengaruh pemberian kombinasi ekstrak sambiloto atau andrografolida dengan glipizid terhadap berat badan, kadar glukosa darah, morfologi insula Langerhans dan ekspresi pancreatic insulin.....	161
C. Pembahasan Umum.....	167
D. Peluang Pengembangan Lebih Lanjut.....	175
E. Keterbatasan Penelitian.....	176
F. Kontribusi Penelitian.....	177
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	178
A. Kesimpulan.....	178
B. Saran.....	179
DAFTAR PUSTAKA.....	180
LAMPIRAN.	210
RINGKASAN.....	223
SUMMARY.....	231
NASKAH PUBLIKASI.....	239