

INTISARI

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang biasanya diiringi dengan penyakit komplikasi. Glibenklamid merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang digunakan untuk terapi DM. Banyak masyarakat memaksimalkan pengobatan DM dan gejala impotensi yaitu dengan mengkombinasikan obat glibenklamid dan obat herbal. Tumbuhan obat yang banyak dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan gejala impotensi adalah tumbuhan Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* Jack). Pada penelitian sebelumnya ekstrak *E. longifolia* ini bisa mempengaruhi metabolisme obat baik fase 1 maupun 2 pada uji *in-vitro*, salah satunya pada obat anti diabetes yaitu rosiglitazone. Dikarenakan masyarakat masih banyak yang mengkombinasikan obat sintesis dengan obat herbal, penelitian ini ditujukan untuk melihat adanya interaksi farmakokinetik obat glibenklamid sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *E. Longifolia*.

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan diabetes galur *Sprague-Dawley* (SD) sebanyak 11 ekor yang telah diinduksi streptozotocin (STZ) dan dibagi menjadi dua kelompok. Pada kelompok 1, tikus diabetes diberikan glibenklamid (5 mg/kgBB) secara oral. Sedangkan pada kelompok 2 tikus diabetes diberikan *E. longifolia* (5000 mg/kgBB) dosis tunggal dilanjutkan dengan pemberian glibenklamid (5 mg/kgBB) 15 menit setelahnya. Kemudian diambil sampel darah sebanyak 0,3 ml pada waktu 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 8; 12; dan 24 jam, untuk dilakukan analisis kadar glibenklamid di dalam plasma darah menggunakan LC-MS/MS. Data parameter farmakokinetika (*Area under curva* (AUC), kadar puncak (*C_{max}*), waktu puncak (*T_{max}*), dan waktu paruh (*t_{1/2}*), volume distribusi (*V_d*), dan *clearance* (*Cl*)) dianalisis secara statistik dengan uji *t-test* dan *mann-whitney*. Selain itu dilakukan studi *molecular docking* untuk mengetahui adanya potensi interaksi enzim sitokrom p₄₅₀ dengan senyawa-senyawa dalam ekstrak *E. longifolia* dan glibenklamid.

Hasil yang diperoleh terjadi penurunan kadar maximum (*C_{max}*) sebesar 69,32 % dan terjadi peningkatan volume distribusi (*V_d*) sebesar 724,7 % secara signifikan ($p < 0,05$), dan terjadi perubahan tidak signifikan pada parameter AUC, *T_{max}*, *t_{1/2}* dan *Cl* ($p > 0,05$). Uji *in silico* menunjukkan senyawa-senyawa *E. longifolia* diprediksi berikatan lebih kuat pada CYP2C19, CYP2C9, dan CYP3A4 dibanding glibenklamid sehingga terdapat potensi inhibisi kompetitif antara glibenklamid dan beberapa senyawa di dalam ekstrak *E. Longifolia*. Hasil penelitian menunjukkan adanya potensi interaksi berupa penghambatan glibenklamid pada fase absorpsi terbukti dari penurunan *C_{max}* secara signifikan dan AUC meskipun secara statistik tidak signifikan. Meskipun secara *in silico* ada potensi terjadinya inhibisi tetapi kurang sejalan dengan hasil penelitian yang diperoleh yaitu meskipun terjadi peningkatan *clearance* (*Cl*) tetapi tidak menurunkan nilai *t_{1/2}* dan menaikkan AUC, hal ini dikarenakan terjadinya peningkatan *V_d* secara signifikan hampir 7x lipat pada kelompok yang diberikan ekstrak dan glibenklamid.

Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa penggunaan ekstrak *E. longifolia* dan glibenklamid secara bersamaan dapat mempengaruhi parameter *C_{max}* dan *V_d* secara signifikan tetapi tidak mempengaruhi parameter yang lain secara signifikan.

Kata kunci: Interaksi Obat, Profil Farmakokinetika, *E. longifolia* Jack, Glibenklamid, *Sprague-Dawley* (SD), Diabetes, *Molecular Docking*.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disease characterized by high blood glucose levels which are usually accompanied by complications. Glibenclamide is an antidiabetic drug from the sulfonylurea group used for DM therapy. Many people maximize the treatment of DM and impotence symptoms by combining glibenclamide and herbal medicine. Medicinal plants that are widely used by people to treat impotence symptoms are the Pasak Bumi plant (*Eurycoma longifolia* Jack). In previous studies, *E. longifolia* extract can affect drug metabolism in both phases 1 and 2 in in-vitro tests, one of which is the anti-diabetic drug rosiglitazone. Because many people still combine synthetic drugs with herbal medicines, this study aims to see the pharmacokinetic interaction of glibenclamide before and after administration of *E. Longifolia* extract.

The test animals used were 11 male diabetic rats of the *Sprague-Dawley* (SD) strain that had been induced by streptozotocin (STZ) and divided into two groups. In group 1, diabetic rats were given glibenclamide (5 mg/kgBW) orally. While in group 2, diabetic rats were given a single dose of *E. longifolia* (5000 mg/kgBW) followed by administration of glibenclamide (5 mg/kgBW) 15 minutes later. Then, 0.3 ml of blood samples were taken at times 0; 0.5; 1; 1.5; 2; 3; 4; 8; 12; and 24 hours, to analyze the levels of glibenclamide in blood plasma using LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameter data (Area under curve (AUC), peak level (C_{max}), peak time (T_{max}), and half-life (t_{1/2}), distribution volume (V_d), and clearance (Cl)) were analyzed statistically using the t-test and Mann-Whitney test. In addition, a molecular docking study was conducted to determine the potential interaction of the cytochrome p450 enzyme with compounds in *E. longifolia* extract and glibenclamide.

The results obtained showed a decrease in maximum levels (C_{max}) by 69.32% and an increase in distribution volume (V_d) by 724.7% significantly (p<0.05), and there were insignificant changes in the parameters AUC, T_{max}, t_{1/2} and Cl (p>0.05). In silico tests showed that *E. longifolia* compounds were predicted to bind more strongly to CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4 than glibenclamide so that there was potential for competitive inhibition between glibenclamide and several compounds in *E. Longifolia* extract. The results showed a potential interaction in the form of inhibition of glibenclamide in the absorption phase as evidenced by a significant decrease in C_{max} and AUC although statistically not significant. Although in silico there is a potential for inhibition but it is not in line with the research results obtained, namely although there is an increase in clearance (Cl) but it does not reduce the t_{1/2} value and increase the AUC, this is due to a significant increase in V_d of almost 7 times in the group given the extract and glibenclamide.

Based on these results, it can be concluded that the use of *E. longifolia* extract and glibenclamide together can significantly affect the C_{max} and V_d parameters but does not significantly affect other parameters.

Keywords: Drug Interaction, Pharmacokinetic Profile, *E. longifolia* Jack, Glibenclamide, *Sprague-Dawley* (SD), Diabetes, Molecular Docking.