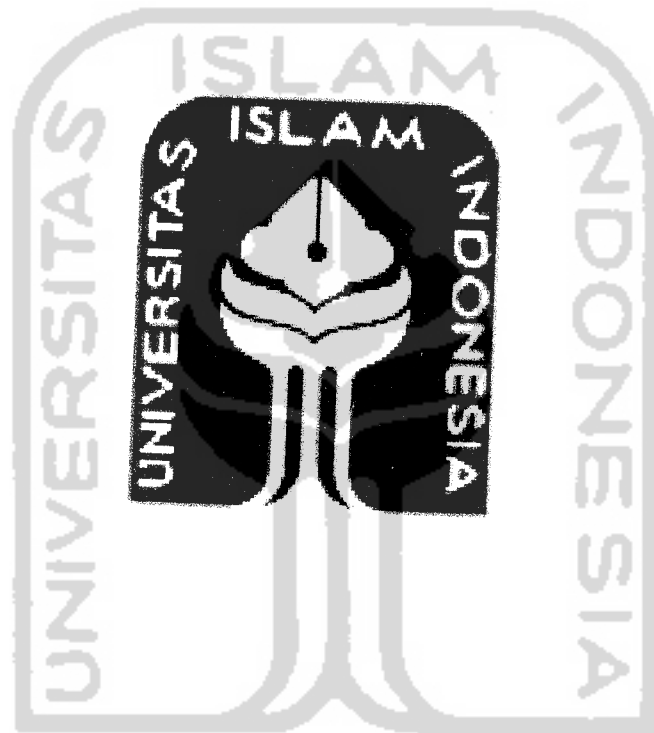


DIREKTORAT PERPUSTAKAAN DAN		
INVENTARIS SUMBANGAN		
TANGGAL:	/	/
NO. INV. :		

**PENGARUH LAMANYA PEMBERIAN VITAMIN C  
TERHADAP AKTIVITAS HIPOGLIKEMIK GLIBENKLAMID  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE - DAWLEY**

**Skripsi**

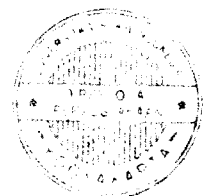


**Disusun Oleh :**

**LUKIYOWATI**

**01613220**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
JUNI 2005**

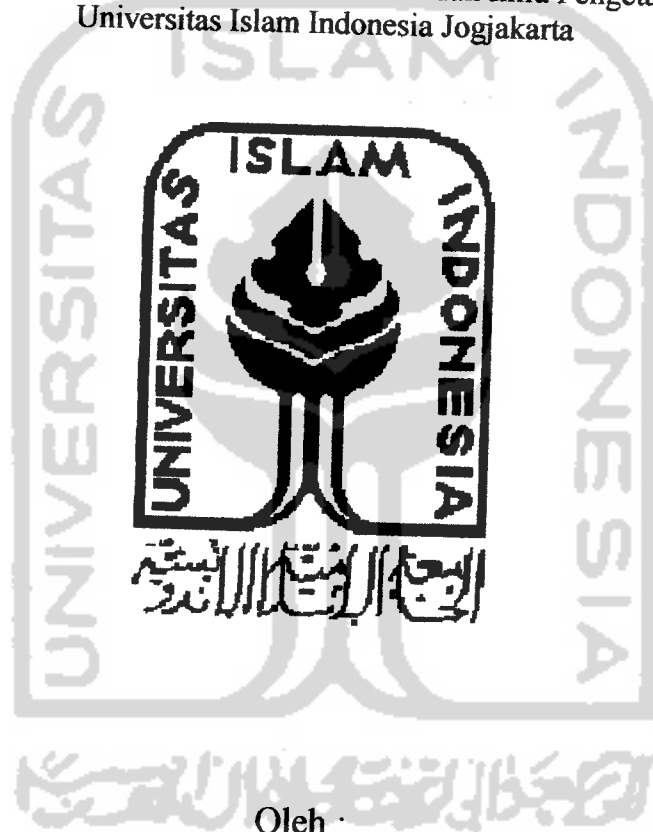


**PENGARUH LAMANYA PEMBERIAN VITAMIN C  
TERHADAP AKTIVITAS HIPOGLIKEMIK GLIBENKLAMID  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE - DAWLEY**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
( S.Farm )

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

**LUKIYOWATI**  
**01613220**

**JURUSAN FARMASI**  
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**  
**JOGJAKARTA**  
**JUNI 2005**

SKRIPSI

PENGARUH LAMANYA PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP  
AKTIVITAS HIPOGLIKEMIA GLIBENKLAMID PADA TIKUS PUTIH  
JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY



Pembimbing Utama,

*Endang Darmawan*  
Endang Darmawan, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,

*M. Hatta Prabowo*  
M. Hatta Prabowo, S.F., Apt

**SKRIPSI**

**PENGARUH LAMANYA PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP  
AKTIVITAS HIPOGLIKEMIA GLIBENKLAMID PADA TIKUS PUTIH  
JANTAN GALUR SPRAGUE – DAWLEY**

Oleh :

**LUKIYOWATI  
01613220**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

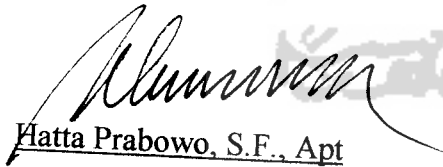
Tanggal : 21 Juni 2005

Ketua Penguji,



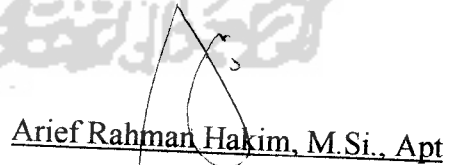
Endang Darmawan, M.Si., Apt

Anggota penguji,



Hatta Prabowo, S.F., Apt

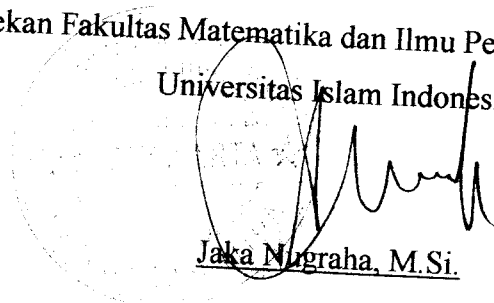
Anggota penguji,



Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt

Mengetahui

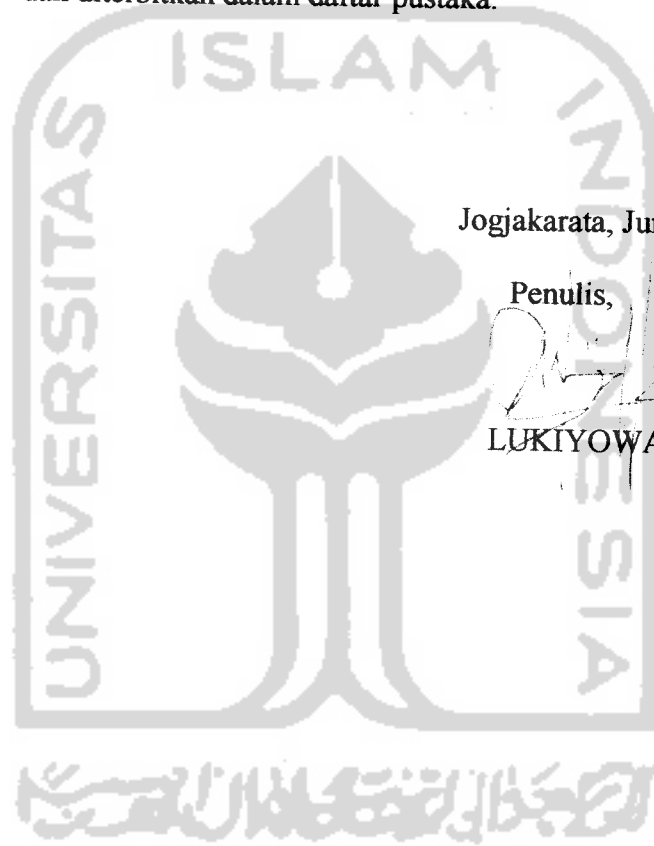
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Jogjakarata, Juni 2005

Penulis,

  
LUKIYOWATI

## *Halaman Persembahkan*

- ☛ Yang pertama dan utama terucap syukur pada Allah SWT yang memberikan hidayah serta kekuatan sehingga karya kecil ini akhirnya terselesaikan
- ☛ Ayah-Bundaku, terima kasih atas doa dan support yang kalian berikan. "Kalian adalah anugrah terindah dalam hidupku"
- ☛ Seluruh keluarga besar "Banyuwangi" mas Uyo, Mbak ami, Rinta (my little daughter) membuatmu selalu tersenyum adalah harapanku....
- ☛ "Eny" Mey2" & "Sudede" hari-hari ngelab yang kita lalui takkan terlupakan (aku sampai nangis loh...) so sorry for my egoism. Perjuangan keras kita I Could'n forget, never and ever.....
- ☛ "Ika" and "Encis" kalian semua adalah my best friends. Don't ever forget me choy.....!!!
- ☛ "Trio Saitama" (Isnel, Diten & Me) Kawan kala suka dan duka
- ☛ Arek-arek "Cempaka Indah" Isnel, Diten, Cemil, Cimon, Lisna, Febri, Kiki, Mbak Yu2n, Marintul, Dani, Dinda Kalian adalah keluarga kedua bagiku
- ☛ "Mbah Pawiro Team" (Dede, De-i, Mela, D'ian, Aya, Joe, Pras, Dayat, Iman, Wa2n, Aries) We are the best team.!!!

*'Dan Sesungguhnya Manusia Tiada Memperoleh Selain Apa Yang Telah  
Diusahakannya' Terus Berjuang dan Berjuang...!!!!*

## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan mengucapkan syukur alhamdulillah ke hadirat Allah SWT, akhirnya skripsi yang berjudul “Pengaruh Lamanya Pemberian Vitamin C Terhadap Aktivitas Hipoglikemia Glibenklamid” dapat saya selesaikan dan disetujui oleh dosen pembimbing saya untuk dipresentasikan dihadapan tim penguji.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Jogjakarta. Selama dalam penelitian, penyusunan, dan penyelesaian skripsi ini penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak baik moral maupun material. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Endang Darmawan, M.Si., Apt. dan M. Hatta Prabowo, S.F., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan dosen pembimbing pendamping atas kesabaran dan ketelatenannya dalam membimbing dan mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt., selaku dosen penguji atas masukannya sehingga hasil skripsi ini menjadi lebih baik.
3. Seluruh keluarga besarku dan teman-temanku atas semua doa dan dukungan yang kalian berikan.
4. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

5. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
6. PT Kimia Farma atas bantuan bahan yang diberikan untuk penelitian .
7. Sumarno (staf Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Farmasi UII) yang telah membantu selama pelaksanaan penelitian.
8. Hartanto ( staf Laboratorium Teknologi Farmasi UII ) atas kerjasamanya selama penelitian.

Selain itu tentunya masih banyak pihak yang telah memberikan dorongan dan bantuan kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Akhirnya penulis mengharapkan agar hasil karya ini dapat memberi manfaat bagi diri pribadi maupun pihak-pihak lain yang membutuhkan.

Jogjakarta, Juni 2005

Penulis



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	Xiv
<i>ABSTRACT</i> .....	xv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
<b>BAB II. STUDI PUSTAKA</b> .....	4
A. Tinjauan Pustaka.....	4
1. Diabetes Melitus.....	4
2. Interaksi Obat.....	21
3. Metabolisme Obat.....	23
4. Obat Antidiabetes Oral.....	25
5. Vitamin C.....	28
6. Penetapan Kadar Glukosa Darah.....	30

B. Landasan Teori .....	32
C. Hipotesis .....	32
BAB III. CARA PENELITIAN .....	33
A. Alat dan Bahan .....	33
1. Bahan yang Digunakan.....	33
2. Alat.....	34
B. Jalannya Penelitian .....	34
1. Validasi Metode .....	34
2. Pembuatan Larutan Glukosa 25 % b/v .....	37
3. Pembuatan Larutan Vitamin C Dosis 500 mg.....	37
4. Pembuatan Larutan CMC Na 0,5 %.....	38
5. Pembuatan Larutan Glibenklamid.....	38
6. Rancangan Penelitian .....	38
7. Penetapan Kadar Glukosa Darah .....	39
8. Analisa Data dan Statistika.....	40
C. Cara Kerja Skematis.....	42
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
A. Validasi Metode.....	44
1. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Senyawa Kuininimin.....	44
2. Penetapan Waktu Serapan Optimum Senyawa Kuininimin ...	46
3. Perolehan Kembali dan Kesalahan Acak Senyawa Kuininimin.....	48
4. Sabilitas Glukosa dalam Serum.....	48
5. Uji Aktivitas Hipoglikemia.....	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	61
A. Kesimpulan .....	61

B. Saran .....	61
DAFTAR PUSTAKA .....	62
LAMPIRAN.....	66

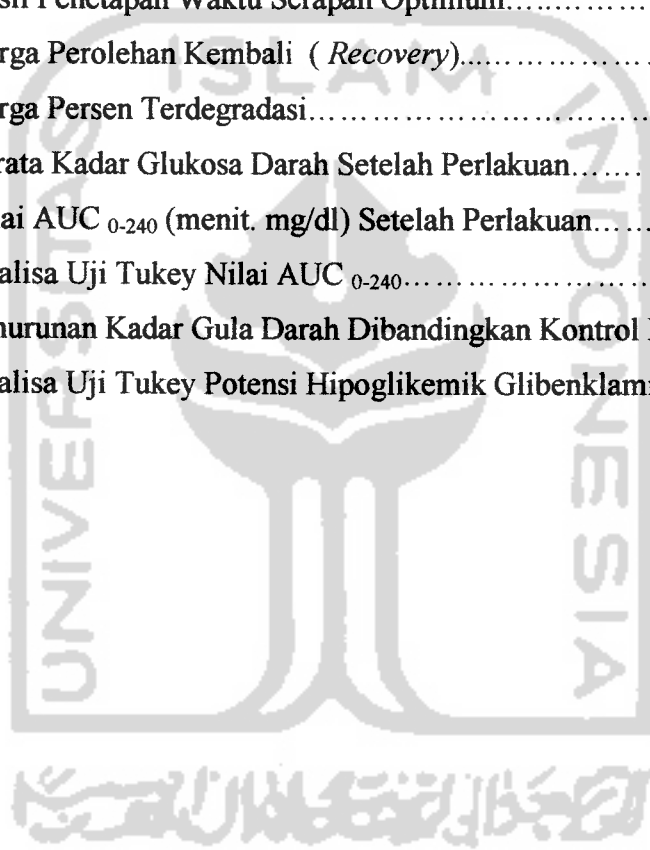


## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Metabolisme Glukosa pada Orang Normal .....	8
Gambar 2a	Proses Pencernaan Karbohidrat pada Kondisi Normal.....	11
Gambar 2b.	Proses Pencernaan Karbohidrat pada Kondisi Terkena Diabetes Melitus .....	12
Gambar 3.	Struktur Glibenklamid.....	26
Gambar 4.	Rumus Bangun Vitamin C.....	29
Gambar 5.	Skema Uji Hipoglikemia.....	43
Gambar 6.	Kurva Hubungan antara Panjang Gelombang dengan Absorbansi Senyawa Kuinonimin.....	45
Gambar 7.	Kurva Hubungan Waktu dengan Absorbansi.....	47
Gambar 8.	Reaksi Pembentukan Kompleks Warna Seyawa Kuinonimin...	48
Gambar 9.	Kurva purata kadar glukosa darah (mg/dl) terhadap waktu (menit) akibat praperlakuan vitamin C.....	53

## DAFTAR TABEL

Tabel I.	Klasifikasi Penentuan Diabetes Melitus.....	17
Tabel II.	Komposisi Larutan Sampel, Standar, dan Blangko.....	36
Tabel III.	Kandungan dalam Larutan Sampel, Standar, dan Blangko.....	40
Tabel IV.	Hasil Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum .....	45
Tabel V.	Hasil Penetapan Waktu Serapan Optimum.....	46
Tabel VI.	Harga Perolehan Kembali ( <i>Recovery</i> ).....	49
Tabel VII.	Harga Persen Terdegradasi.....	50
Tabel VIII.	Purata Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan.....	52
Tabel IX.	Nilai AUC <sub>0-240</sub> (menit. mg/dl) Setelah Perlakuan.....	54
Tabel X.	Analisa Uji Tukey Nilai AUC <sub>0-240</sub> .....	56
Tabel XI.	Penurunan Kadar Gula Darah Dibandingkan Kontrol Positif....	57
Tabel XII.	Analisa Uji Tukey Potensi Hipoglikemik Glibenklamid.....	57



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Validasi Metode	66
Lampiran 2.	Data Kadar Glukosa Darah pada Semua Perlakuan.....	69
Lampiran 3.	Kurva Kadar Glukosa Darah terhadap waktu.....	71
Lampiran 4.	Data Nilai AUC <sub>0-240</sub> Setelah Perlakuan.....	72
Lampiran 5.	Analisis Statistika Nilai AUC <sub>0-240</sub> .....	72
Lampiran 6.	Daya Hipoglikemia Setelah Perlakuan Vitamin C 45 mg/Kg BB Dibandingkan Kontrol Negatif.....	74
Lampiran 7.	Analisa Statistik Daya Hipoglikemik.....	75



**PENGARUH LAMANYA PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP  
AKTIVITAS HIPOGLIKEMIA GLIBENKLAMID PADA TIKUS PUTIH  
JANTAN GALUR SPRAGUE - DAWLEY**

**INTISARI**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lama pemberian vitamin C dosis 45 mg/Kg BB terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamid, dengan menggunakan rancangan acak lengkap pola searah. Sebanyak 30 ekor tikus jantan dibagi menjadi 5 kelompok (kontrol dan perlakuan). Setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok 1 hewan uji diberi larutan CMC Na 0,5 % secara oral. Kelompok 2 diberi suspensi glibenklamid 5 mg dalam CMC Na 0,5 %. Kelompok 3 diberi vitamin C 45 mg/Kg BB sekali sehari selama 1 hari dan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB. Kelompok 4 diberi vitamin C 45 mg/Kg BB selama 3 hari sehari sekali dan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB. Kelompok 5 diberi vitamin C 45 mg/Kg BB selama 7 hari sehari sekali dan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB. Hewan uji dipuasakan selama 18 jam sebelum pemberian glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB. Semua hewan uji mendapat pembebanan glukosa 1,75 g/Kg BB pada menit ke 20 setelah pemberian glibenklamid dan CMC Na 25 %. Darah dicuplik melalui vena lateralis ekor pada menit ke 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240. Penetapan kadar glukosa darah dilakukan dengan metode enzimatis menggunakan pereaksi GOD-POD. Nilai  $AUC_{0-240}$  dan persentase daya hipoglikemia glibenklamid (persen penurunan kadar gula darah) dianalisis statistik dengan uji ANAVA satu arah, jika terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan uji Tukey ( $p < 0,05$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan vitamin C dosis 45 mg/Kg BB sekali sehari selama 1, 3, dan 7 hari mampu menaikkan aktivitas hipoglikemia glibenklamid yang ditunjukkan adanya penurunan  $AUC_{0-240}$  dan kenaikan nilai daya hipoglikemia glibenklamid secara berturut-turut 32,23 %, 25,11%, 36,42 % dan 11,70 % dibandingkan terhadap kontrol positif (gibenklamid 0,45 mg/Kg BB) 21,02 % ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa semakin lama pemberian vitamin C 45 mg/Kg BB maka daya hipoglikemia glibenklamid semakin meningkat ( $p < 0,05$ ).

Kata Kunci : vitamin C, glibenklamid, efek hipoglikemia

## THE EFFECT OF LONG-TERM VITAMIN C PRETREATMENT ON HIPOGLYCEMIC EFFECT OF GLIBENCLAMID IN SPRAGUE- DAWLEY RAT

### ABSTRACT

The aim of this research was to know an effect of long-term oral doses vitamin C 45 mg/Kg BW pretreatment on hypoglycemic effect of glibenclamide. The research was purely one-way completely random experimental design. The subject were 30 rat divided to 5 groups, 1<sup>st</sup> group administered using CMC Na 0,5 %, 2<sup>sd</sup> group using glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, 3<sup>rd</sup> using vitamin C 45 mg/Kg BW once time in day for 1 day and glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, 4<sup>th</sup> group using vitamin C 45 mg/Kg BW once time in day for 3 days and glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, and 5<sup>th</sup> group administered vitamin C 45 mg/Kg BW once time in day for 7 days and glibenclamide 0,45 mg/Kg BW. Before administered by glibenclamide the subject was fasted during 18 hours. The hypoglycemic effect of glibenclamide after concomitant vitamin C 45 mg/Kg BW was measured following an oral glucose tolerance test (GOTT). All of subject was get glucose 1,75 g/Kg BW 20 minutes after administered by glibenclamide. The concentration of blood glucose was established in 0 minute before GOTT and 15, 30, 60, 90, 120, 180, and 240 minutes of blood glucose concentration using enzymatic method used GOD-POD reagent. The data were analyzed statistically with one-way ANOVA, following Tukey test ( $p < 0,05$ ). The result showed that long-term pretreatment vitamin C 45 mg/Kg BW days once time in day for 1, 3, and 7 was increasing hipoglycemic effect of glibenclamide. This was indicated by decreasing of AUC<sub>0-240</sub> (Area Under Curve) and increasing the percentage of hipoglycemic potency were 32,23 %, 25,11%, 36,42 % significantly ( $p < 0,05$ ). Based on this result could concluded that longer pretreatment vitamin C 45 mg/Kg BW could increase hypoglycemic effect of glibenclamide significantly ( $p < 0,05$ ).

Key words : Vitamin C, glibenclamide, hipoglychemic effect



## **THE EFFECT OF LONG-TERM VITAMIN C PRETREATMENT ON HIPOGLYCEMIC EFFECT OF GLIBENCLAMID IN SPRAGUE-DAWLEY RAT**

### **ABSTRACT**

The aim of this research was to know an effect of long-term oral doses vitamin C 45 mg/Kg BW pretreatment on hypoglycemic effect of glibenclamide. The research was purely one-way completely random experimental design. The subject were 30 rat divided to 5 groups, 1<sup>st</sup> group administered using CMC Na 0,5 %, 2<sup>nd</sup> group using glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, 3<sup>rd</sup> using vitamin C 45 mg/Kg BW once time in day for 1 day and glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, 4<sup>th</sup> group using vitamin C 45 mg/Kg BW once time in day for 3 days and glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, and 5<sup>th</sup> group administered vitamin C 45 mg/Kg BW once time in day for 7 days and glibenclamide 0,45 mg/Kg BW. Before administered by glibenclamide the subject was fasted during 18 hours. The hypoglycemic effect of glibenclamide after concomitant vitamin C 45 mg/Kg BW was measured following an oral glucose tolerance test (GOTT). All of subject was get glucose 1,75 g/Kg BW 20 minutes after administered by glibenclamide. The concentration of blood glucose was established in 0 minute before GOTT and 15, 30, 60, 90, 120, 180, and 240 minutes of blood glucose concentration using enzymatic method. The data were analyzed statistically with one-way ANOVA, following Tukey test ( $p < 0,05$ ). The result showed that long-term pretreatment vitamin C 45 mg/Kg BW was increasing hipoglycemic effect of glibenclamide. This was indicated by decreasing of AUC<sub>0-240</sub> (Area Under Curve) and increasing the percentage of hipoglycemic potency were 32,23 %, 25,11%, 36,42 % significantly ( $p < 0,05$ ). Based on this result could concluded that long-term pretreatment vitamin C 45 mg/Kg BW could increase hypoglycemic effect of glibenclamide significantly ( $p < 0,05$ ).

Key words : Vitamin C, glibenclamide, hipoglycemic effect

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Pada dekade terakhir telah terjadi pergeseran pola penyakit di Indonesia, dari penyakit infeksi ke arah penyakit metabolik dan degeneratif seperti diabetes melitus, hiperkolesterolemia, hiperurikemia, jantung koroner dan sejenisnya. Diabetes melitus merupakan masalah yang penting di dunia dan diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus di dunia akan mencapai 140 sampai 300 juta pada 25 tahun yang akan datang. Peningkatan ini karena usia, mengkonsumsi makanan yang tidak sehat dan gaya hidup yang berlebihan (Anonim, 1999).

Terapi diabetes melitus selalu didasarkan akan diet dengan pembatasan kalori, olahraga, dan obat-obatan untuk terapi simptomatik. Terapi obat pada penderita diabetes melitus tipe I membutuhkan insulin untuk menjaga kelangsungan hidupnya sedangkan pada penderita diabetes melitus tipe II terapi obat-obatan yang sering digunakan adalah obat antidiabetes oral. Obat antidiabetes oral yang sering dipakai adalah kelompok sulfonilurea (tolbutamid, karbutamid, klorpropamid, dan glibenklamid), biguanid (metformin),  $\alpha$ -glucosidase inhibitor (akarbose), insulin sensitizer (troglitazon), dan  $\alpha$ -amylase inhibitor (tendamistase). Golongan sulfonilurea merupakan antidiabetes oral pilihan pada terapi diabetes melitus tipe II dan penggunaannya cenderung lebih luas (Ferner & Chaplin, 1987; Shank, *et al.*, 1995; Tjokroprawiro, 2003; Tuomehlito, *et al.*, 2001).

Data di Poliklinik Diabetes RSUD Dr. Sutomo (yang pada akhir tahun 1986 terdaftar 10.278 penderita diabetes melitus) menunjukkan bahwa sebagian besar (70,9 %) penderita diobati dengan Oral Antidiabetes (OAD), sedangkan 14,16 % dengan insulin, dan 14,94 % dengan diit saja (Tjokroprawiro, 2003).

Glibenklamid adalah antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang daya kerjanya lebih kuat daripada generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid). Glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dan non-diabetes (Tjay & Rahardja, 2002).

Dalam terapi diabetes melitus dengan menggunakan obat, seringkali tidak lepas dari adanya kemungkinan antaraksi dengan berbagai senyawa eksogen. Antaraksi tersebut sering terjadi pada kehidupan sehari-hari, misal bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh secara sengaja ataupun tidak sengaja dan mempunyai potensi untuk mengubah kinerja farmakodinamika suatu obat didalam tubuh yang terwujud dalam efek obat tersebut. Penyebab antaraksi (antaraktan) yang berupa bahan kimia tersebut dapat berasal dari produk farmasetik, kosmetik, bahan tambahan pada bahan kimia industri, makanan, tanaman obat maupun sayur-sayuran (Gibson & Skett, 1991).

Di lain pihak adanya anggapan bahwa bahan makanan atau *food supplement* aman bagi pemakainya dalam hal penggunaan secara bersama. Namun sifat aman ini tidak berarti *food supplement* tidak dapat mempengaruhi obat lain, lebih lanjut juga akan mempengaruhi efek obat tersebut. Telah dilaporkan bahwa vitamin C mampu menurunkan kadar obat dengan rasio ekstraksi rendah seperti haloperidol di dalam darah sehingga secara farmakologi aktivitasnya berkurang

(Vaddi, *et al.*, 2001). Pengaruh vitamin C terhadap aktivitas daya hipoglikemik glibenklamid belum pernah dilaporkan.

Berdasarkan pertimbangan di atas maka dilakukan penelitian untuk mempelajari pengaruh lamanya pemberian vitamin C terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamid pada tikus. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menerangkan adanya interaksi obat yang telah terjadi pada penggunaan secara klinik pada manusia.

#### **B. Perumusan Masalah**

Seberapa besar pengaruh lamanya pemberian vitamin C terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamid pada tikus.

#### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan efek hipoglikemia glibenklamid akibat lamanya pemberian vitamin C pada tikus.

## BAB II

### STUDI PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka



#### 1. Diabetes Melitus

##### a. Definisi dan Klasifikasi Diabetes Melitus

Istilah diabetes mellitus diperoleh dari bahasa latin yang berasal dari kata nani, yaitu diabetes yang berarti pancuran dan mellitus yang berarti madu. Jika diterjemahkan diabetes mellitus adalah pancuran madu. Istilah pancuran madu berkaitan dengan kondisi penderita yang mengeluarkan sejumlah besar urin dengan kadar gula yang tinggi. Selanjutnya, di Indonesia dikenal dengan nama penyakit kencing gula atau kencing manis karena urin (kencing) penderita sering dikerumuni semut karena tingginya kadar gula dalam urin (Wijayakusuma, 2004).

Ditinjau dari segi ilmiah, diabetes mellitus merupakan penyakit kelainan metabolik glukosa (molekul gula paling sederhana yang merupakan pemecahan karbohidrat) akibat defisiensi atau penurunan efektivitas insulin. Insulin merupakan hormon yang berperan dalam metabolisme glukosa dan disekresi oleh sel  $\beta$  pada pankreas. Kurangnya sekresi insulin menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan melebihi normal jumlah glukosa yang seharusnya ada dalam darah. Kelebihan glukosa tersebut akan dibuang melalui urin hal inilah yang merupakan gejala diabetes mellitus (Wijayakusuma, 2004).

Diabetes mellitus adalah ketidaknormalan level gula darah, tetapi kadar ini mempengaruhi setiap organ tubuh (Proks, *et al.*, 2002). Gangguan metabolik

glukosa pada kasus diabetes mellitus akan mempengaruhi metabolisme tubuh yang lain, seperti metabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan air. Gangguan metabolisme tersebut akhirnya menimbulkan kerusakan seluler pada beberapa jaringan tubuh. Tingginya kadar glukosa dapat merusak saraf, pembuluh darah, dan arteri yang menuju jantung. Kondisi tersebut menyebabkan diabetes mellitus dapat meningkatkan resiko serangan jantung, stroke, gagal ginjal, penyakit pembuluh darah kapiler, menyebabkan kebutaan, bahkan kematian (Wijayakusuma, 2004). Diabetes dicirikan oleh peningkatan level gula darah sebagai akibat kurangnya sekresi insulin dan tidak disekresikannya insulin atau oleh keduanya. Diabetes yang tidak ditangani atau diawasi dengan baik dapat menimbulkan efek merugikan dalam jangka panjang sehingga menyebabkan krisis metabolik dan koma diabetik. Gejala diabetes adalah rasa lapar yang berlebihan karena meningkatnya kebutuhan bahan bakar didalam tubuh, banyak kencing, rasa haus yang amat sangat untuk mengganti kehilangan cairan akibat banyak kencing. Kriteria untuk diagnosa diabetes telah disetujui oleh WHO yaitu :

- 1). Diabetes tipe I khususnya berkembang pada anak-anak dan manusia dewasa.

Ini adalah penyakit autoimun dimana sel yang menghasilkan insulin dalam pankreasnya rusak. Orang dengan penderita tipe I akan menjadi bergantung pada injeksi insulin yang seimbang, diet dan olahraga untuk mengontrol level gula darahnya. Diabetes tipe I juga disebut **IDDM** (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) karena penderita senantiasa membutuhkan insulin. Pada tipe ini terjadi dekstruksi dari sel-beta pankreas, sehingga tidak memproduksi

insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak bisa menyerap glukosa dari darah (Tjay & Rahardja, 2002).

- 2). Diabetes tipe II, jenis dewasa (*maturity onset*) atau tipe **NIDDM** (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) disebabkan oleh menurunnya produksi insulin dan atau resisten terhadap aksi insulin dalam jaringan tubuh. Pada semua orang, kemampuan pankreas untuk menskresikan insulin tergantung pada kebutuhan tubuh yang dipengaruhi oleh umur. Penurunan kapasitas sekresi insulin akibat toleransi gula menurun, yang kemudian menyebabkan berkembang menjadi diabetes tipe II, hubungan yang kuat antara diabetes tipe II dan obesitas telah diketahui. Suatu hormon dibebaskan oleh sel lemak yang berlebihan sehingga pengaruh turunya level insulin mungkin memediasi hubungan ini. Sejumlah antidiabetes oral digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2. Pasien kurus diberikan suatu sulfonilurea, pasien gemuk umumnya suatu biguanida dengan efek anoreksan. Fungsinya untuk menstimulasi pembebasan insulin, menurunkan resistensi insulin atau mempengaruhi absorpsi karbohidrat (Shank, *et al.*, 1995; Tjay & Rahardja, 2002; Tuomehlito, *et al.*, 2001).

#### **b. Proses Terjadinya Diabetes Mellitus**

Menurut Guyton (1994), semua energi makanan yang berasal dari karbohidrat, lemak, dan protein dapat dioksidasi dalam sel dan pada proses ini dibebaskan sejumlah besar energi. Energi dalam makanan yang dipakai untuk system fisiologik sel. Misalnya, energi dibutuhkan untuk aktivitas otot, sekresi kelenjar, mempertahankan potensial membran oleh syaraf dan serabut otot,

pembentukan zat-zat dalam sel, adsorpsi makanan dari saluran pencernaan dan berbagai fungsi lainnya.

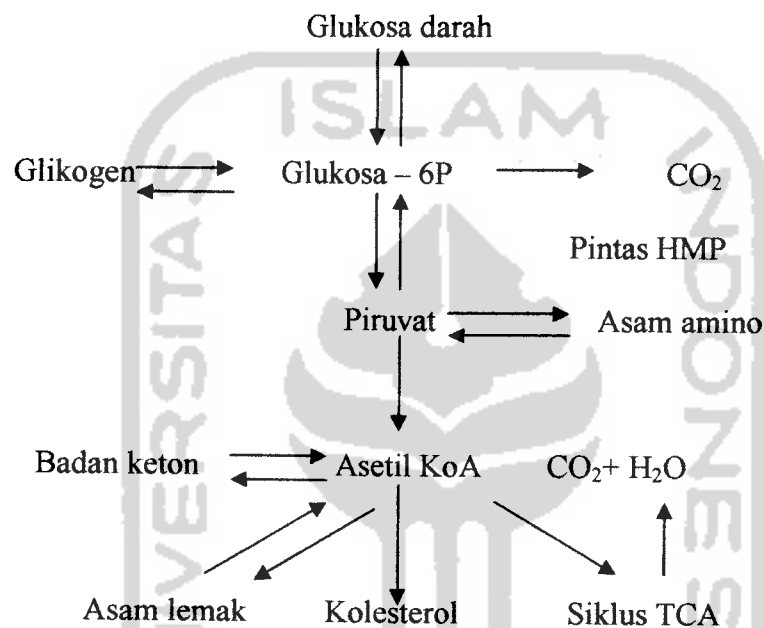
Hasil akhir pencernaan karbohidrat dalam saluran pencernaan hampir selalu dalam bentuk glukosa, fruktosa dan galaktosa, dengan glukosa rata-rata 80 % dari keseluruhan. Setelah penyerapan dari saluran pencernaan, fruktosa dan galaktosa dengan segera diubah menjadi glukosa. Dengan demikian sangat sedikit glukosa dan fruktosa terdapat dalam sirkulasi darah. Glukosa kemudian menjadi jalan akhir untuk memudahkan pengangkutan hampir seluruh karbohidrat ke dalam sel jaringan (Guyton, 1994). Hasil utama pada pencernaan karbohidrat dan sekaligus gula utama yang terdapat dalam darah adalah glukosa. Yang kebanyakan dalam tubuh berada dalam bentuk D-isomer (Ganong, 1979; Harper, *et al.*, 1995).

Kadar glukosa darah didalam tubuh dipengaruhi oleh hati, pankreas, adenohipofisis dan adrenal, selain itu masih ada pengaruh-pengaruh dari tiroid, kerja fisik dan faktor lain seperti faktor imunologi dan hereditas (Ganiswara, *et al.*, 1995). Konsentrasi glukosa darah normal sebesar 0,6-1,0 g/l. Penyimpangan dari kadar normal misalnya akibat perubahan kecepatan oksidasi glukosa, yang dapat naik beberapa kali pada saat melakukan kerja, diatur kembali dengan cepat melalui pengaturan oleh hormon. Sebaliknya pada pemberian makanan dengan kadar karbohidrat tinggi terjadi kenaikan sementara dari kadar gula darah (hiperglikemia makanan) (Mutschler, 1991).

Setelah makanan diabsorpsi usus, glukosa dialirkan ke hati melalui vena porta. Sebagian dari glukosa tersebut disimpan sebagai glikogen. Pada saat itu



kadar glukosa dalam vena porta lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena hepatic. Setelah absorpsi selesai, glikogen dalam hati dipecah lagi menjadi glukosa. Pada saat ini kadar glukosa dalam vena hepatic lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena porta. Jadi jelaslah bahwa hati dalam hal ini berperan sebagai glukostat (Gambar 1).



Gambar 1. Metabolisme glukosa pada orang normal (Ganiswara, *et al.*, 1995 )

Dalam keadaan biasa, persediaan glikogen dalam hepar cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah selama beberapa jam. Bila hepar terganggu fungsinya, mudah terjadi hipoglikemia maupun hiperglikemia. Selain insulin, hormon pankreas yang penting ikut mengatur metabolisme karbohidrat ialah glukagon. Glukagon menyebabkan glikogenolisis dengan jalan merangsang adenilsiklase, suatu enzim yang penting untuk mengaktifkan enzim fosforilase. Enzim fosforilase berperan dalam glikogenolisis. Penurunan cadangan glikogen hepar menyebabkan bertambahnya deaminasi dan transaminasi asam amino,

sehingga glukoneogenesis di hati jadi lebih aktif (Ganiswara, *et al.*, 1995). Pada kenaikan glukosa dalam darah pembebasan insulin makin diperbanyak. Kadar glukosa darah naik akibat dari pengaruh glukagon dan adrenalin melalui pembebasan glukosa dari cadangan. Kortisol juga menaikkan konsentrasi gula darah melalui glukoneogenesis protein dan penghambatan oksidasi glukosa. Hormon pertumbuhan menurunkan pembentukan glukosa baru demi pembentukan protein, tetapi menghambat oksidasi glukosa. Pembebasan glukagon, adrenalin dan somatotropin terjadi di bawah kontrol hipotalamus (Mutschler, 1991).

Sampai saat ini banyak penderita diabetes yang belum memahami arti hiperglikemi dan hipoglikemi. Hiperglikemi adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah sangat tinggi melebihi normal. Pada saat hiperglikemi, banyak faktor yang dapat terjadi antara lain terjadi infeksi, mudah terjadi trombosis, dari luka yang tak kunjung sembuh. Sedangkan hipoglikemia yaitu suatu kondisi gula darah terlalu rendah. Hal ini dapat terjadi karena dosis obat penurun kadar gula darah yang digunakan berlebihan, terlambat makan, porsi makan terlalu kecil, diare atau vomitus terlalu lama (Tara, 1987).

Glukosa dalam tubuh akan mengalami proses metabolisme agar dapat dimanfaatkan oleh sel-sel yang membutuhkan. Dalam proses pencernaan makanan, karbohidrat akan dipecah menjadi molekul yang lebih sederhana, yaitu glukosa agar mudah diserap tubuh. Glukosa diserap ke dalam aliran darah dan bergerak dari aliran darah ke seluruh sel akan digunakan sebagai energi. Semakin tinggi mengkonsumsi karbohidrat maka konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Untuk menormalkan konsentrasi glukosa darah, glukosa diubah dalam

dua bentuk, yaitu glikogen (disimpan dalam hati dan otot ) dan lemak ( disimpan dalam jaringan adipose ) (Wijayakusuma, 2004).

Dalam keadaan lapar, konsentrasi glukosa darah turun. Dengan bantuan glukagon (hormon yang disekresi sel  $\alpha$  pankreas ), glikogen hati akan dipecah lagi menjadi glukosa dan dilepaskan kembali ke dalam darah untuk menjaga konsentrasi glukosa darah tetap normal. Metabolisme glukosa dapat berjalan secara normal melalui mekanisme timbale-balik insulin-glukagon untuk menjaga kadar glukosa darah tetap normal (Wijayakusuma, 2004).

Produksi dan sekresi insulin dipacu oleh jumlah glukosa dalam darah. Jika jumlah glukosa telah mencapai kadar tertentu, insulin akan disekresikan dan membuka sel-sel dalam hati, otot dan lemak sehingga memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel-sel tersebut. Sehingga glukosa tidak menumpuk dalam darah dan kadar glukosa darah tetap normal. Insulin mengatur kesanggupan glukosa untuk masuk ke dalam sel-sel yang membutuhkannya dan membantu proses oksidasi glukosa menjadi energi yang digunakan untuk beraktivitas. Pada kasus defisiensi insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel-sel sehingga konsentrasi glukosa di luar sel dan dalam darah meningkat. Namun, timbunan glukosa di luar sel termasuk di dalam darah meningkat. Namun, timbunan glukosa di luar sel dan dalam darah tidak dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan energi yang diperlukan sel-sel. Glukosa yang menumpuk di dalam darah akan dibuang melalui ginjal ke dalam urin sehingga terjadi glikosuria (Wijayakusuma, 2004).

Peranan insulin adalah membantu mengubah glukosa menjadi energi bagi sel adalah dengan cara mentransfer glukosa darah ke dalam sel-sel yang

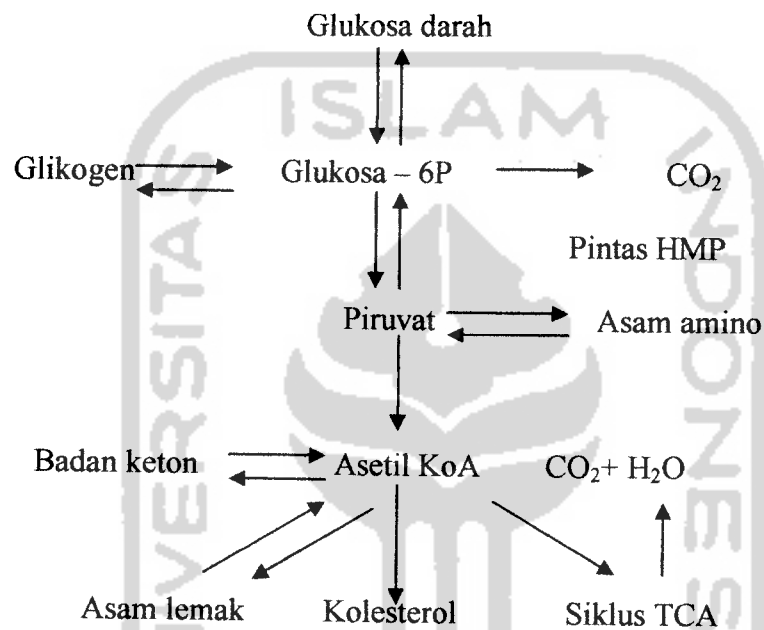
pembentukan zat-zat dalam sel, adsorpsi makanan dari saluran pencernaan dan berbagai fungsi lainnya.

Hasil akhir pencernaan karbohidrat dalam saluran pencernaan hampir selalu dalam bentuk glukosa, fruktosa dan galaktosa, dengan glukosa rata-rata 80 % dari keseluruhan. Setelah penyerapan dari saluran pencernaan, fruktosa dan galaktosa dengan segera diubah menjadi glukosa. Dengan demikian sangat sedikit glukosa dan fruktosa terdapat dalam sirkulasi darah. Glukosa kemudian menjadi jalan akhir untuk memudahkan pengangkutan hampir seluruh karbohidrat ke dalam sel jaringan (Guyton, 1994). Hasil utama pada pencernaan karbohidrat dan sekaligus gula utama yang terdapat dalam darah adalah glukosa. Yang kebanyakan dalam tubuh berada dalam bentuk D-isomer (Ganong, 1979; Harper, *et al.*, 1995).

Kadar glukosa darah didalam tubuh dipengaruhi oleh hati, pankreas, adenohipofisis dan adrenal, selain itu masih ada pengaruh-pengaruh dari tiroid, kerja fisik dan faktor lain seperti faktor imunologi dan hereditas (Ganiswara, *et al.*, 1995). Konsentrasi glukosa darah normal sebesar 0,6-1,0 g/l. Penyimpangan dari kadar normal misalnya akibat perubahan kecepatan oksidasi glukosa, yang dapat naik beberapa kali pada saat melakukan kerja, diatur kembali dengan cepat melalui pengaturan oleh hormon. Sebaliknya pada pemberian makanan dengan kadar karbohidrat tinggi terjadi kenaikan sementara dari kadar gula darah (hiperglikemia makanan) (Mutschler, 1991).

Setelah makanan diabsorpsi usus, glukosa dialirkan ke hati melalui vena porta. Sebagian dari glukosa tersebut disimpan sebagai glikogen. Pada saat itu

kadar glukosa dalam vena porta lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena hepatic. Setelah absorpsi selesai, glikogen dalam hati dipecah lagi menjadi glukosa. Pada saat ini kadar glukosa dalam vena hepatic lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena porta. Jadi jelaslah bahwa hati dalam hal ini berperan sebagai glukostat (Gambar 1).



Gambar 1. Metabolisme glukosa pada orang normal (Ganiswara, *et al.*, 1995 )

Dalam keadaan biasa, persediaan glikogen dalam hepar cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah selama beberapa jam. Bila hepar terganggu fungsinya, mudah terjadi hipoglikemia maupun hiperglikemia. Selain insulin, hormon pankreas yang penting ikut mengatur metabolisme karbohidrat ialah glukagon. Glukagon menyebabkan glikogenolisis dengan jalan merangsang adenilsiklase, suatu enzim yang penting untuk mengaktifkan enzim fosforilase. Enzim fosforilase berperan dalam glikogenolisis. Penurunan cadangan glikogen hepar menyebabkan bertambahnya deaminasi dan transaminasi asam amino,

sehingga glukoneogenesis di hati jadi lebih aktif (Ganiswara, *et al.*, 1995). Pada kenaikan glukosa dalam darah pembebasan insulin makin diperbanyak. Kadar glukosa darah naik akibat dari pengaruh glukagon dan adrenalin melalui pembebasan glukosa dari cadangan. Kortisol juga menaikkan konsentrasi gula darah melalui glukoneogenesis protein dan penghambatan oksidasi glukosa. Hormon pertumbuhan menurunkan pembentukan glukosa baru demi pembentukan protein, tetapi menghambat oksidasi glukosa. Pembebasan glukagon, adrenalin dan somatotropin terjadi di bawah kontrol hipotalamus (Mutschler, 1991).

Sampai saat ini banyak penderita diabetes yang belum memahami arti hiperglikemi dan hipoglikemi. Hiperglikemi adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah sangat tinggi melebihi normal. Pada saat hiperglikemi, banyak faktor yang dapat terjadi antara lain terjadi infeksi, mudah terjadi trombosis, dari luka yang tak kunjung sembuh. Sedangkan hipoglikemia yaitu suatu kondisi gula darah terlalu rendah. Hal ini dapat terjadi karena dosis obat penurun kadar gula darah yang digunakan berlebihan, terlambat makan, porsi makan terlalu kecil, diare atau vomitus terlalu lama (Tara, 1987).

Glukosa dalam tubuh akan mengalami proses metabolisme agar dapat dimanfaatkan oleh sel-sel yang membutuhkan. Dalam proses pencernaan makanan, karbohidrat akan dipecah menjadi molekul yang lebih sederhana, yaitu glukosa agar mudah diserap tubuh. Glukosa diserap ke dalam aliran darah dan bergerak dari aliran darah ke seluruh sel akan digunakan sebagai energi. Semakin tinggi mengkonsumsi karbohidrat maka konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Untuk menormalkan konsentrasi glukosa darah, glukosa diubah dalam

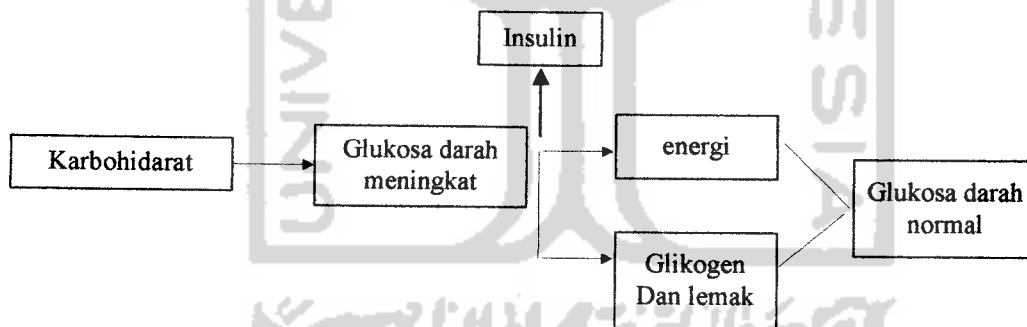
dua bentuk, yaitu glikogen (disimpan dalam hati dan otot ) dan lemak (disimpan dalam jaringan adipose) (Wijayakusuma, 2004).

Dalam keadaan lapar, konsentrasi glukosa darah turun. Dengan bantuan glukagon (hormon yang disekresi sel  $\alpha$  pankreas ), glikogen hati akan dipecah lagi menjadi glukosa dan dilepaskan kembali ke dalam darah untuk menjaga konsentrasi glukosa darah tetap normal. Metabolisme glukosa dapat berjalan secara normal melalui mekanisme timbale-balik insulin-glukagon untuk menjaga kadar glukosa darah tetap normal (Wijayakusuma, 2004).

Produksi dan sekresi insulin dipacu oleh jumlah glukosa dalam darah. Jika jumlah glukosa telah mencapai kadar tertentu, insulin akan disekresikan dan membuka sel-sel dalam hati, otot dan lemak sehingga memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel-sel tersebut. Sehingga glukosa tidak menumpuk dalam darah dan kadar glukosa darah tetap normal. Insulin mengatur kesanggupan glukosa untuk masuk ke dalam sel-sel yang membutuhkannya dan membantu proses oksidasi glukosa menjadi energi yang digunakan untuk beraktivitas. Pada kasus defisiensi insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel-sel sehingga konsentrasi glukosa di luar sel dan dalam darah meningkat. Namun, timbunan glukosa di luar sel termasuk di dalam darah meningkat. Namun, timbunan glukosa di luar sel dan dalam darah tidak dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan energi yang diperlukan sel-sel. Glukosa yang menumpuk di dalam darah akan dibuang melalui ginjal ke dalam urin sehingga terjadi glikosuria (Wijayakusuma, 2004).

Peranan insulin adalah membantu mengubah glukosa menjadi energi bagi sel adalah dengan cara mentransfer glukosa darah ke dalam sel-sel yang

membutuhkan. Glukosa dalam darah tidak dapat digunakan sebagai energi secara langsung, glukosa harus ditransfer terlebih dahulu ke dalam sel melalui proses oksidasi dalam sel (respirasi). Insulin mengubah glukosa menjadi energi cadangan (glikogen dan lemak) (Wijayakusuma, 2004). Glukosa merupakan stimulan utama untuk sekresi insulin, disamping itu juga merupakan faktor esensial untuk bekerjanya stimulan yang lain. Bila terdapat hambatan metabolisme glukosa di dalam sel, perangsangan sekresi insulin oleh glukosa dihambat. Pada keadaan insulin, dan perangsangan baru terjadi setelah pemberian tolbutamid. Perangsangan sekresi insulin juga dapat terjadi dengan pemberian sulfonilurea (Ganiswara, *et al.*, 1995). Pada gambar 2a dan 2b terlihat proses pencernaan karbohidrat pada kondisi normal dan kondisi terkena diabetes mellitus.

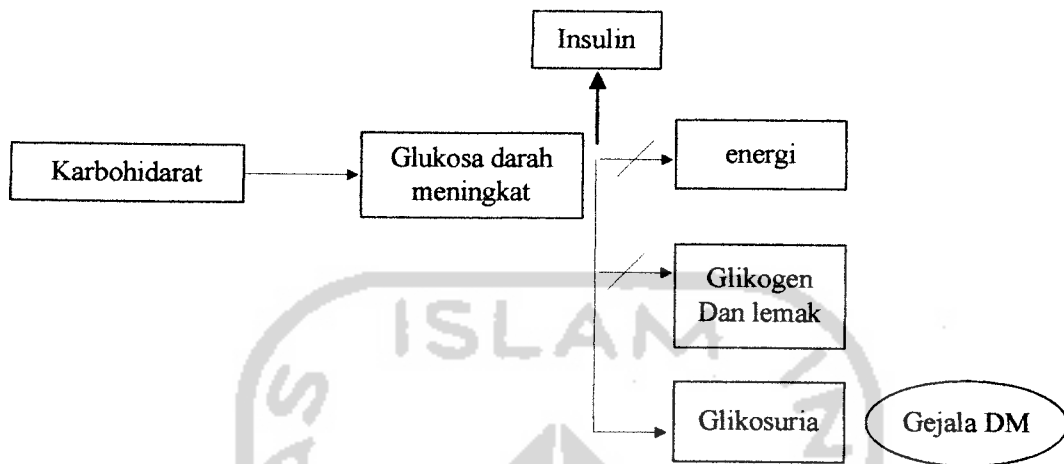


Gambar 2a. Proses pencernaan karbohidrat pada kondisi normal (Wijayakusuma, 2004)

Jika insulin tidak disekresikan oleh sel-sel  $\beta$  pankreas akibat beberapa gangguan dalam tubuh, glukosa darah tidak dapat diubah menjadi energi dan tidak dapat diubah dalam bentuk glikogen (cadangan energi yang disimpan dalam hati). Hal ini menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat. Jika konsentrasi



glukosa meningkat (melewati batas ambang ginjal), glukosa akan dikeluarkan melalui urin.



Gambar 2b. Proses pencernaan karbohidrat pada kondisi terkena diabetes mellitus (Wijayakusuma, 2004)

Pada umumnya, urin tidak mengandung glukosa selama konsentrasi glukosa dalam darah kurang dari 100 mg/dl darah. Pada orang normal, konsentrasi glukosa darah waktu puasa sekitar 80 – 90 mg/dl darah. Saat konsentrasi glukosa darah meningkat diatas 100 mg/dl, kecepatan sekresi insulin akan meningkat cepat. Respon sekresi insulin terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah merupakan hal yang sangat penting dalam mengatur dan menjaga konsentrasi glukosa darah tetap normal (Wijayakusuma, 2004).

Kadar glukosa darah pada saat-saat tertentu ditentukan oleh keseimbangan antara sejumlah yang masuk dalam darah dan jumlah yang meninggalkan darah. Hal ini dipengaruhi oleh : (1) aktivitas glukostatik hati. Hati mengubah 5 % dari jumlah glukosa yang dimakan menjadi glikogen, dan dalam keadaan puasa glikogen akan diubah kembali menjadi glukosa dalam darah (Ganong, 1979), (2) Kelenjar hipofisis anterior, yang mensekresi hormon-hormon

yang dapat menaikkan kadar gula darah, misalnya hormon pertumbuhan dan ACTH (kortikotropin) (Harper, *et al.*, 1995), (3) Glukagon, yaitu hormon yang diproduksi sel-sel  $\alpha$  pulau langerhans dari pankreas yang bila sampai kehati dapat menyebabkan glikogenolisis (Harper, *et al.*, 1995) dan (4) insulin, memegang peranan pokok dalam pengaturan konsentrasi glukosa darah. Insulin mempunyai efek pada jaringan adipose, otot, dan hati dalam menaikkan *up take* glukosa yang disebabkan karena kenaikan transpor glukosa melalui membran sel (Harper, *et al.*, 1995).

### c. Faktor Penyebab

Menurut Wijayakusuma (2004) penyakit diabetes melitus dapat disebabkan oleh beberapa hal :

#### 1. Pola makan

Makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kadar kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memacu timbulnya diabetes mellitus. Hal ini disebabkan jumlah atau kadar insulin oleh sel  $\beta$  pankreas mempunyai kapasitas maksimum untuk disekresikan. Oleh karena itu, mengkonsumsi makanan secara berlebihan dan tidak diimbangi sekresi insulin dalam jumlah memadai dapat menyebabkan kadar gula dalam darah meningkat dan menyebabkan diabetes melitus.

#### 2. Obesitas

Orang gemuk dengan berat badan melebihi 90 kg mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk terserang diabetes mellitus dibandingkan dengan orang yang tidak gemuk.

### 3. Faktor genetik

Seorang anak dapat mewarisi gen penyebab diabetes mellitus orang tua. Biasanya, seseorang yang menderita diabetes mellitus mempunyai anggota keluarga yang juga terkena. Jika kedua orang tua menderita diabetes, insiden diabetes pada anak-anaknya meningkat, tergantung pada umur berapa orang tua menderita diabetes. Resiko terbesar bagi anak-anak terserang diabetes jika salah satu atau kedua orang tua mengalami penyakit ini sebelum berumur 40 tahun. Riwayat keluarga pada kakek dan nenek kurang berpengaruh secara signifikan terhadap cucunya.

### 4. Bahan – bahan kimia dan obat – obatan

Bahan kimiawi tertentu dapat mengiritasi pankreas yang menyebabkan radang pankreas. Peradangan pada pankreas dapat menyebabkan pankreas tidak berfungsi secara optimal dalam mensekresikan hormon yang diperlukan untuk metabolisme dalam tubuh, termasuk hormon insulin.

### 5. Penyakit dan infeksi pada pankreas

Mikroorganisme seperti bakteri dan virus dapat menginfeksi pankreas sehingga menimbulkan radang pankreas. Hal ini menyebabkan sel  $\beta$  pankreas tidak bekerja optimal dalam mensekresi insulin. Beberapa penyakit tertentu, seperti kolesterol tinggi dan dislipidemia dapat meningkatkan resiko terkena diabetes (Wijayakusuma, 2004).

#### **d. Gejala**

Menurut Wijayakusuma (2004) gejala diabetes mellitus dapat dirasakan secara fisik. Berikut gejala diabetes melitus :

### 1. Merasa lemah dan berat badan menurun

Gejala awalnya adalah berat badan menurun dalam waktu relatif singkat. Selain itu, sering merasa lemah, lesu dan tidak bergairah. Hal itu disebabkan glukosa yang merupakan sumber energi dan tenaga tubuh, tidak dapat masuk ke dalam sel. Oleh karena itu, sumber energi akan diambil dari cadangan lemak dan dari hati. Jika dipakai terus, cadangan energi dari lemak dan hati akan berkurang. Akibatnya badan akan kurus dan berat badan semakin menurun.

### 2. Poliuria

Kadar glukosa darah yang berlebihan akan dikeluarkan melalui urin. Akibat tingginya kadar glukosa darah, penderita merasa ingin buang air terus dan dalam volume urin yang banyak.

### 3. Polidipsia

Makin banyak urin yang dikeluarkan, tubuh makin kekurangan air. Akibatnya, timbul rasa haus dan ingin minum terus.

### 4. Polifagia

Kadar glukosa yang tidak masuk ke dalam sel, menyebabkan timbulnya rangsangan ke otak untuk mengirim pesan rasa lapar. Akibatnya penderita sering makan. Kadar glukosa pun makin tinggi, tetapi tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan oleh tubuh karena tidak dapat masuk ke dalam sel tubuh.

### 5. Jumlah glukosa besar

Jumlah glukosa yang besar dalam urin dapat menyebabkan iritasi genital (kemaluan) akibat infeksi jamur.

#### 6. Lensa mata berubah

Bentuk lensa mata sedikit mberubah dan mengaburkan penglihatan sementara waktu.

#### 7. Luka sulit sembuh

Jika terjadi luka pada penderita akan sangat sulit sekali untuk sembuh. Hal ini berhubungan dengan sistem kekebalan pada penderita diabetes cenderung menurun.

#### e. Diagnosa

Diagnosis (pemeriksaan) diabetes mellitus dilakukan dengan beberapa tes.

##### 1. Tes kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah yang diuji setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Jika kadar glukosa darah sama atau diatas 200 mg/dl, hal itu menunjukkan adanya diabetes mellitus.

##### 2. Tes glukosa darah puasa

Tes ini memerlukan puasa 12 sampai 14 jam sebelum darah diambil untuk pemeriksaan. Puasa adalah keadaan tanpa suplai makanan (kalori) selama minimum 8 jam, tetapi tetap diperbolehkan minum air putih. Jika kadar glukosa darah puasa sama atau lebih dari 126 mg/dl maka dikategorikan diabetes mellitus. Berdasarkan ADA (*American Diabetes Association*) 1998, ada dua tes yang dapat dijadikan sebagai dasar diagnosis terhadap diabetes mellitus yang didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa plasma vena.

- a. Kadar glukosa darah sewaktu (tidak puasa)  $\geq 200$  mg/dl.

- b. Kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl. Pada tes toleransi glukosa oral (TTGO), kadar glukosa darah yang diperiksa kembali setelah 2 jam  $\geq 200$  mg/dl.

Berdasarkan sumber dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), berikut ini klasifikasi penentuan dasar seseorang terkena diabetes mellitus atau tidak

Tabel I. Klasifikasi penentuan diabetes mellitus (Wijayakusuma, 2004)

	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
<b>Kadar glukosa darah tidak puasa</b>			
Plasma vena	< 110	110 - 200	$\geq 200$
Darah kapiler	< 80	80 - 200	$\geq 200$
<b>Kadar glukosa darah puasa</b>			
Plasma vena	< 110	110 - 126	$\geq 200$
Darah kapiler	< 90	90 - 110	$\geq 110$

Sumber : PERKENI (Perkumpulan endokrinologo Indonesia)

### 3. Pemeriksaan urin

Pemeriksaan urin dapat memberi dugaan kuat adanya diabetes mellitus, tetapi pemeriksaan urin tidak dapat digunakan sebagai dasar diagnosis adanya diabetes mellitus. Pada pemeriksaan urin, urin akan dianalisis, mengandung glukosa (gula) atau tidak. Jika dalam urin ditemukan adanya glukosa, hal itu dapat memperkuat dugaan adanya diabetes mellitus.

#### 4. Tes keton

Keton ditemukan dalam urin jika kadar glukosa darah tinggi atau sangat rendah. Jika hasil tes positif dan kadar glukosa juga tinggi, dapat memperkuat dugaan adanya diabetes mellitus.

#### 5. Pemeriksaan mata

Hasil pemeriksaan, pada mata menampakkan adanya retina yang abnormal (tidak normal). Hal ini terjadi pada penderita diabetes mellitus yang kronis akibat komplikasi penyakit diabetes mellitus.

#### **f. Komplikasi akibat diabetes melitus**

Sebelum insulin ditemukan, setiap orang yang menderita diabetes yang tergantung insulin (tipe I) meninggal setelah dua tahun. Namun, dengan ditemukannya insulin ada sebuah perubahan dramatis. Orang yang menderita diabetes masih memiliki harapan untuk hidup lebih lama lagi. Namun, setelah bertahun-tahun, diabetes mellitus kronis dapat merusak sejumlah jaringan tubuh yang berdampak pada timbulnya penyakit komplikasi. Berikut penyakit komplikasi yang disebabkan oleh diabetes mellitus kronis (Wijayakusuma, 2004):

##### 1. Gangguan pada mata

###### a. Lensa kabur

Bentuk lensa kadang-kadang berubah seperti yang terjadi pada usia lanjut.

Hal ini berkaitan dengan diabetes mellitus yang diderita. Konsentrasi glukosa darah yang tinggi dapat mengubah bentuk lensa.

b. Katarak

Katarak adalah kekaburan pada lensa mata, yang dialami oleh penderita diabetes. Untuk memulihkan penglihatan, diperlukan operasi kecil.

c. *Diabetic retinopathy*

Retina merupakan bagian dibelakang mata yang terlibat dalam mengirimkan obyek yang dilihat ke otak. Diabetes dapat menyebabkan kelainan pada retina (*diabetic retinopathy*). Pada *diabetic retinopathy*, terbentuk gelembung-gelembung kecil pada pembuluh darah (mikroaneurisma) yang disebabkan oleh terjadinya perdarahan kecil pada pembuluh darah (hemoragi). Perubahan pada retina dapat menjadi parah dan memerlukan perawatan. Dalam kondisi parah dan tidak dirawat, diabetes mellitus dapat menyebabkan kebutaan.

d. Glaukoma

Pada glaukoma, pengeluaran cairan dari mata terganggu dan timbul tekanan dalam bola mata yang dapat menyebabkan pembuluh darah kecil yang mensuplai makanan ke saraf optik rusak sehingga menyebabkan gangguan penglihatan. Oleh karena itu, penderita diabetes sebaiknya memeriksakan diri ke dokter spesialis mata untuk mencegah hal-hal yang tidak diinginkan.

2. Migren

Migren adalah sakit kepala hebat. Jika migren disebabkan kadar glukosa tinggi, dapat disembuhkan dengan memperbaiki kontrol terhadap diabetes.



### 3. *Diabetic neuropathy*

*Diabetic neuropathy* adalah gangguan pada bagian saraf sensorik yang dapat menyebabkan sering kehilangan rasa nyeri. *Diabetic neuropathy* menyebabkan penderita diabetes tidak menyadari jika ada luka atau tertusuk benda tajam. Penderita juga sering kesemutan dan kram betis. Jika bagian saraf yang terkena adalah saraf pusat, mulut dapat menjadi mencong, mata tertutup sebelah, dan penglihatan menjadi ganda (Wijayakusuma, 2004).

#### g. Pencegahan diabetes melitus

Menurut Wijayakusuma (2004) ada tiga jenis pencegahan diabetes mellitus, yaitu :

##### a. Pencegahan primer

Tujuannya untuk mencegah terjadinya diabetes melitus. Untuk itu, faktor-faktor yang dapat menyebabkan diabetes melitus perlu diperhatikan, baik secara genetik maupun lingkungan. Berikut hal-hal yang dilakukan dalam pencegahan primer antara lain, pola makan sehari-hari harus seimbang dan tidak berlebihan, olahraga secara teratur dan tidak banyak berdiam diri, usahakan berat badan dalam batas normal, hindari obat-obatan yang dapat menyebabkan diabetes mellitus (diabetogenik).

##### b. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder tujuannya adalah mencegah agar penyakit diabetes yang sudah timbul tidak menimbulkan komplikasi penyakit lain, menghilangkan gejala, dan keluhan penyakit diabetes mellitus. Pencegahan sekunder meliputi deteksi dini penderita diabetes mellitus, terutama kelompok yang beresiko tinggi terkena



diabetes melitus. Bagi yang dicurigai terkena diabetes mellitus, perlu diteliti lebih lanjut untuk memperkuat dugaan adanya diabetes mellitus. Pencegahan sekunder dapat dilakukan dengan hal-hal berikut ini, diet sehari-hari harus seimbang dan sehat, menjaga berat badan dalam batas normal, usaha pengendalian gula darah agar tidak terjadi komplikasi diabetes mellitus, olahraga teratur sesuai dengan kemampuan fisik dan umur.

#### c. Pencegahan tersier

Pencegahan tersier bertujuan untuk mencegah kecacatan lebih lanjut dan komplikasi penyakit yang sudah terjadi. Berikut pencegahan yang dimaksud, mencegah terjadinya kebutaan jika menyerang pembuluh darah mata, mencegah gagal ginjal kronik jika menyerang pembuluh darah ginjal, mencegah stroke jika menyerang pembuluh darah otak dan mencegah terjadinya gangren jika terjadi luka. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan secara rutin dan berkala terhadap bagian organ tubuh yang rentan terhadap komplikasi dan kecacatan.

## **2. Interaksi Obat**

Untuk keperluan terapi obat sering diberikan bersama-sama dengan obat lain misalnya senyawa yang terkandung didalam minuman, makanan, buah atau obat-obatan lain atau beberapa zat aktif yang dikombinasikan dalam satu sediaan sehingga dapat menimbulkan antaraksi dengan obat tersebut. Penggunaan dua atau lebih obat bersama-sama, belum tentu efek farmakologi yang ditimbulkan merupakan penjumlahan dari efek obat-obat tersebut ketika digunakan sendiri-sendiri pada dosis yang sama. Dalam hal tersebut dapat terjadi antaraksi obat yang satu mengganggu obat yang lain (Tatro, 2001).

Obat pertama dapat memperkuat atau memperlemah, memperpanjang atau mempendek kerja obat kedua. Hal ini dikenal dengan istilah interaksi obat (Mutschler, 1991).

Antaraksi obat yang terjadi dapat menimbulkan dampak dengan sifat tertentu yaitu dapat merugikan atau menguntungkan. Suatu antaraksi dapat bersifat merugikan apabila efek obat tersebut pada penderita diperkuat atau dihambat oleh suatu antaraktan tertentu sehingga respon yang diperoleh adalah tidak menguntungkan. Respon tersebut dapat berwujud berkurangnya kemanjuran atau bertambahnya toksisitas secara nyata (Tatro, 2001). Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi, terutama obat dengan batas keamanan sempit. Demikian juga interaksi yang menyangkut obat-obat yang biasa digunakan atau yang sering digunakan bersama. Menurut jenis mekanisme kerjanya interaksi obat dibedakan atas interaksi farmakodinamika dan interaksi farmakokinetika (Hussar, 1990 ) :

- 1). Interaksi farmakodinamika terjadi jika zat khasiat saling mempengaruhi, bekerja sinergis atau antagonis, efek aditif pada reseptor spesifik atau pada organ sasaran. Interaksi farmakodinamik merupakan sebagian besar dari interaksi obat yang penting dalam klinik. Interaksi pada sistem reseptor yang sama biasanya merupakan antagonisme antara agonis dan antagonis atau bloker dari reseptor yang bersangkutan, misalnya pada reseptor kolinergik agonisnya asetilkolin dan fisostigmin sedangkan antagonisnya atropin, propantelin (Ganiswara, *et al.*, 1995).

2). Interaksi farmakokinetika dapat terjadi selama fase farmakokinetika obat secara menyeluruh, juga pada fase absorpsi, distribusi dan eliminasi. Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan pH karena obat pertama, perpanjangan atau pengurangan waktu huni dalam saluran cerna, atau akibat pembentukan kompleks. Interaksi pada proses distribusi terjadi jika kedua obat yang diberikan bersama-sama mengalami persaingan dalam ikatannya dengan protein plasma. Penurunan ikatan obat-protein mengakibatkan kenaikan konsentrasi obat bebas sehingga memungkinkan lebih banyak obat yang dapat melewati membran sel untuk didistribusikan ke seluruh jaringan. Dengan demikian akan didapatkan respon farmakologik yang lebih kuat dan akan lebih banyak pula obat yang masuk ke organ ekskresi termasuk hepar dan ginjal. Interaksi pada proses metabolisme terjadi karena persaingan antara dua obat terhadap enzim yang berfungsi memetabolismenya, kadang-kadang juga terjadi dimana obat kedua akan mengalami percepatan atau perlambatan laju metabolisme. Sementara interaksi pada proses ekskresi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH urin atau karena persaingan pada sistem transpor yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Harvey & Withrow, 1990; Rollins, 1990).

### **3. Metabolisme Obat**

Proses eliminasi obat terdiri dari metabolisme (biotransformasi) dan ekskresi. Pada proses metabolisme molekul suatu senyawa diubah menjadi lebih polar dan mempunyai struktur yang mudah terionisasi supaya lebih mudah diekskresikan melalui ginjal (Ritchel, 1992). Disamping itu biasanya senyawa

diubah menjadi inaktif sehingga kerja obat berakhir. Tetapi hal itu tidak berlaku untuk semua senyawa, karena ada senyawa yang mengalami proses biotransformasi metabolitnya justru menjadi aktif. Dan metabolit ini tentunya akan mengalami metabolisme lebih lanjut atau diekskresikan melalui urin.

Tempat utama proses metabolisme obat terjadi di hepar, lainnya dapat terjadi di ginjal, otot dan dinding usus. Proses metabolisme umumnya dapat dibagi menjadi dua fase. Yang pertama fase nonsintetik, meliputi reaksi hidrolisa, reduksi dan fase yang kedua adalah reaksi konjugasi hasil metabolit dengan substrat endogen (Ritchel, 1992). Sedang enzim yang berperan dalam metabolisme dapat dibedakan menurut lokasinya di dalam mikrosom dan nonmikrosom. Enzim mikrosom dan proses biotransformasi kebanyakan terdapat di hepar, sedikit di ginjal dan disaluran cerna. Enzim mikrosom untuk reaksi oksidasi dan reduksi sering disebut dengan MFO (*Mixed Function Oxidase*) atau monooksigenase yang mengkatalisa reaksi oksidasi, hidroksilasi, dealkilasi dan desulfurisasi. Enzim-enzim tersebut terletak pada retikulum endoplasma. Komponen utama yang terlibat dalam biotransformasi sistem enzim ini adalah sitokrom P-450 (Ritchel, 1992; Rollins, 1990; Shargel & Yu, 1998).

Enzim mikrosom dapat dirangsang maupun dihambat aktivitasnya oleh zat kimia tertentu termasuk yang terdapat dilingkungan. Zat ini menginduksi sintesis enzim mikrosom tanpa perlu menjadi substratnya. Sebagai akibat induksi enzim, kapasitas penguraian dan dengan demikian laju biotransformasi meningkat. Pemberian suatu obat bersama penginduksi enzim metabolismenya, memerlukan peningkatan dosis obat. Oksidasi obat-obat tertentu oleh sitokrom P 450

menghasilkan senyawa yang sangat reaktif, yang dalam keadaan normal akan segera diubah menjadi metabolit yang stabil. Tetapi, bila enzimnya diinduksi atau kadar obatnya tinggi sekali, maka metabolit antara yang terbentuk juga banyak sekali. Karena inaktivasinya tidak cukup cepat, maka senyawa tersebut sempat bereaksi dengan komponen sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Contohnya ialah parasetamol (Ganiswara, *et al.*, 1995; Mutschler, 1991).

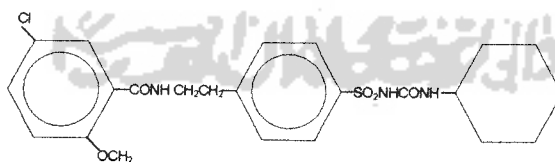
Seperti halnya induksi enzim bekerja pada obat-obat yang secara kimia sangat berbeda maka terdapat banyak bahan obat yang menghambat proses biotransformasi dan dengan demikian memperpanjang kerja dan menaikkan kerja senyawa-senyawa lain. Inhibisi enzim dapat berlangsung dengan cara berikut. Bahan obat menyebabkan penurunan sintesis atau menaikkan penguraian enzim retikulum endoplasma, atau antara 2 obat atau beberapa obat terdapat persaingan tempat ikatan pada enzim dan dengan demikian menyebabkan pengahambatan secara kompetitif (Mutschler, 1991).

#### **4. Obat Antidiabetes Oral**

Antidiabetik oral (ADO) dapat dibagi dalam 2 golongan, yaitu derivat sulfonilurea dan derivat biguanid. Cara kerja kedua golongan ini sangat berbeda, derivat sulfonilurea bekerja dengan merangsang sekresi insulin dipankreas, sedangkan kerja derivat biguanid tidak bergantung pada fungsi pankreas. Sulfonilurea menstimulasi sel-sel  $\beta$  pulau langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Disamping itu kepekaan sel-sel  $\beta$  bagi kadar glukosa darah juga diperbesar melalui pengaruhnya atas transpor protein (Ganiswara, *et al.*, 1995; Tjay & Rahardja, 2002 ).



Glibenklamid adalah antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang daya kerjanya lebih kuat daripada generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid). Glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dan non-diabetes (Tjay & Rahardja, 2002). Mekanisme kerjanya dengan menstimulasi sel-sel  $\beta$  dari pankreas sehingga pelepasan insulin ditingkatkan dan meningkatkan kepekaan sensitivitas sel-sel  $\beta$  terhadap rangsangan glukosa dan non glukosa. Pada terapi jangka panjang seringkali terjadi penurunan sekresi insulin, tetapi glibenklamid dapat mempertahankan toleransi glukosa dalam darah. Efek ekstra pankreatik meningkatkan afinitas insulin pada reseptor, sehingga sensitivitas insulin meningkat dan menekan sekresi glukosa oleh hati (Anonim, 2004; Tjokropawiro, 2003). Glibenklamid merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Glibenklamid praktis tidak larut dalam air dan eter sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, larut sebagian dalam kloroform. Glibenklamid mempunyai rumus struktur sebagai berikut:



Gambar 3. Struktur glibenklamid (Anonim, 1995)

Glibenklamid diabsorpsi dari usus secara cepat dan hampir lengkap (kira-kira 90-99%) setelah pemberian oral, dan absorpsinya tidak dipengaruhi oleh makanan. Glibenklamid 99 % terikat pada protein plasma dengan ikatan nonionik, berbeda dengan golongan sulfonilurea yang lainnya, sehingga ikatannya mudah terputus dan tergantikan oleh ikatan protein yang lebih besar. Volume distribusi

rara-rata pada keadaan tunak 0,125 L/Kg. Glibenklamid dimetabolisme secara sempurna dengan cara hidroksilasi gugus sikloheksil dengan metabolit utamanya turunan 4-trans-hidroksi dan turunan 3-cis-hidroksi. Semua metabolit diekskresikan keluar tubuh karena  $t_{1/2}$  metabolisme dan  $t_{1/2}$  eliminasinya sama. Selain itu klirens renal dari metabolit utama besar. Serum  $t_{1/2}$  eliminasi antara 6-7 jam. Pada pemberian oral dosis 5 mg konsentrasi maksimum dalam serum tercapai setelah 2-6 jam dan dalam 24 jam konsentrasinya turun dengan laju eliminasi 5 % dari kadar maksimum. Untuk pemakaian dosis ganda tidak terjadi akumulasi dosis. Eksresi glibenklamid 50 % terjadi urin dan 50 % lagi melalui feses. Pada pasien dengan kelainan ginjal yang mengalami kerusakan pada ekskresi renalnya terjadi peningkatan eliminasi metabolit pada empedu (Anonim, 2004; Tjay & Rahardja, 2002).

Glibenklamid mempunyai sifat khusus yaitu memiliki efek hipoglikemik yang kuat, sehingga para penderita harus selalu diingatkan jangan sampai melewati jadwal makannya, efek hipoglikemik bertambah bila diberikan sebelum makan, mempunyai efek antiagregasi trombosit, pada batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kelainan faal hati atau ginjal (Tjokroprawiro, 2003). Glibenklamid dapat mengalami interaksi dengan ACE inhibitor, asam aminosalisilat, klorampenikol, kotrimoksazol, salisilat, penilbutason, probenesid, yang dapat meningkatkan efek hipoglikemik. Obat tersebut tidak efektif pada kondisi penderita yang tidak mempunyai insulin endogen. Glibenklamid tidak dapat menginduksi pengeluaran insulin apabila



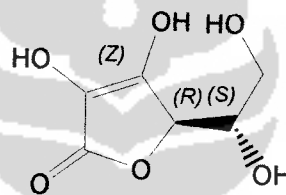
terjadi disfungsi atau kerusakan sel-sel  $\beta$  pada kondisi diabetes tipe I (Anonim, 2004).

## 5. Vitamin C

Vitamin merupakan senyawa organik yang diperlukan tubuh dalam jumlah kecil untuk mempertahankan kesehatan dan seringkali bekerja sebagai kofaktor untuk enzim metabolisme (Ganiswara, *et al.*, 1995; Tjay & Rahardja, 2002). Sumber vitamin yang paling baik adalah makanan sehingga orang sehat yang makanannya bermutu baik, sudah mendapat jumlah vitamin yang cukup. Individu dengan diet rendah kalori (kurang dari 1200 kalori/hari) seringkali asupan vitaminnya kurang dan memerlukan tambahan. Selain terdapat dalam makanan, vitamin juga dapat diberikan dalam bentuk murni sebagai sediaan tunggal atau kombinasi (Ganiswara, *et al.*, 1995).

Vitamin dibagi menjadi dua golongan, yang pertama vitamin larut lemak seperti vitamin A, D, E, Dan K. Kedua, vitamin yang larut dalam air seperti vitamin B kompleks dan vitamin C. Vitamin larut air disimpan dalam tubuh hanya dalam jumlah terbatas dan sisanya dibuang, sehingga untuk mempertahankan saturasi jaringan vitamin larut air perlu sering dikonsumsi. Meskipun demikian, pemberian vitamin larut air dalam jumlah berlebihan selain merupakan pemborosan, juga mungkin menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Sebaliknya vitamin larut lemak dapat disimpan dalam jumlah banyak, sehingga kemungkinan terjadinya toksisitas jauh lebih besar daripada vitamin larut air (Ganiswara, *et al.*, 1995).

Vitamin C digunakan sebagai pencegahan *scurvy*, memfasilitasi penyembuhan luka dan mengembalikan trauma akibat luka bakar, mengobati anemia dan menjaga keasaman urin, 50-60 % vitamin C dirubah menjadi asam dehidroaskorbat dan secara seimbang diekskresikan melalui urin. Sebagian diekskresikan sebagai oksalat, sehingga dalam dosis besar dapat menyebabkan batu ginjal karena asam oksalat. Asam askorbat mula-mula dikenal sebagai asam heksuronat dengan rumus  $C_6H_8O_6$ . Karena berkhasiat antiskorbut maka dinamakan asam askorbat atau vitamin C. Struktur vitamin C dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Rumus bangun vitamin C (Ganiswara, *et al.*, 1995)

Vitamin C atau asam askorbat atau acidum ascorbicum adalah hablur atau serbuk putih agak kuning. Oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi berwarna gelap. Dalam keadaan kering stabil di udara, dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang  $190^{\circ}C$ . Mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzena (Anonim, 1995).

Bioavailabilitas antara 80 – 90 % diabsorpsi sempurna. Dosis normal untuk dewasa 45 – 60 mg setiap hari. Untuk terapi *scurvy* 200 – 500 mg perhari. Keasaman urin oleh vitamin C menyebabkan peningkatan kristaluria dari asam amino salisilat dan sulfonamid menurunkan reabsorpsi antidepresan trisklik dan

amfetamin. Telah dilaporkan bahwa dosis besar menyebabkan rusaknya vitamin B12 dan meningkatnya absorpsi besi sehingga ini menyebabkan bahaya bagi pasien talasemia, hemokromatosis (Tjay & Rahardja, 1991).

Vitamin C menurunkan kadar puncak maksimum (C maks) propranolol dan menaikkan waktu maksimum untuk mencapai kadar maksimum (Tmaks) (Gonzales, *et al.*, 1995). Pada pemberian mega dosis vitamin C ternyata dapat meningkatkan enzim yang bertanggung jawab terhadap detoksifikasi obat seperti sitokrom b5 (Khanduja, *et al.*, 2001). Tetapi juga meningkatkan penetrasi penisilin pada data eksperimental (Bednova, *et al.*, 1989). Juga dapat meningkatkan fluks haloperidol pada absorpsi kulit (Vaddi, *et al.*, 2001).

#### **6. Penetapan Kadar Glukosa Darah**

Cara yang digunakan untuk menetapkan kadar glukosa darah sama dengan cara yang dilakukan untuk menetapkan kadar glukosa urin. Ada empat metode yang bisa diterapkan yaitu :

- a. Tes Reduksi menggunakan pereaksi Benedict Trommer, dan fehling. Metode ini kurang sensitif, karena selain glukosa gula-gula pereduksi lain juga bisa tertetapan kadarnya (menunjukkan reaksi yang positif) dengan pereaksi ini.
- b. Reaksi enzimatik dengan glukosa peroksidase atau glukosa oksidase. Metode ini paling sering digunakan karena cukup sederhana dan dapat memberikan hasil dalam waktu yang cukup singkat. Selain itu, metode ini juga memiliki sensitifitas yang cukup tinggi.
- c. Polarimetri. Metode umum yang digunakan untuk penetapan semi kuantitatif glukosa darah maupun urin. Sensitifitas lebih rendah dibandingkan glukosa

peroksidase atau glukosa oksidase karena dapat dipengaruhi oleh obat-obat lain.

- d. Reaksi enzimatik heksokinase atau glukosa 6 – fosfat hidrogenase. Memberikan hasil yang paling baik untuk menetapkan kadar glukosa darah karena dapat bereaksi spesifik. Namun metode ini jarang digunakan karena memerlukan perlakuan yang tidak sederhana (Richterich & Colombo *cit* Zubaidah, 2002).



## B. Landasan Teori

Untuk keperluan terapi, obat sering diberikan bersama-sama dengan obat lain misalnya senyawa yang terkandung didalam minuman, makanan, buah atau obat-obatan lain atau beberapa zat aktif yang dikombinasikan dalam satu sediaan sehingga dapat menimbulkan antaraksi dengan obat tersebut. Penggunaan dua atau lebih obat bersama-sama, belum tentu efek farmakologi yang ditimbulkan merupakan penjumlahan dari efek obat-obat tersebut ketika digunakan sendiri-sendiri pada dosis yang sama.

Glibenklamid adalah antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang daya kerjanya lebih kuat daripada generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid). Mekanisme kerja glibenklamid menstimulasi sel-sel  $\beta$  dari pankreas sehingga pelepasan insulin ditingkatkan dan meningkatkan kepekaan sensitivitas sel-sel  $\beta$  terhadap rangsangan glukosa dan non glukosa (Anonim, 2004; Tjokrowiro, 2003).

Vitamin C mampu menurunkan kadar obat dengan rasio ekstraksi rendah seperti haloperidol di dalam darah sehingga secara farmakologi aktivitasnya berkurang. Besar kemungkinan akan ada interaksi antara vitamin C dengan glibenklamida pada tingkat farmakologinya (Vaddi, *et al.*, 2001). Menarik untuk di pelajari interaksi vitamin C dan glibenklamida pada tikus.

## C. Hipotesis

Lamanya pemberian vitamin C dapat mempengaruhi aktivitas hipoglikemik glibenklamida pada tikus.

**BAB III**  
**METODOLOGI PENELITIAN**



**A. Alat dan Bahan**

**1. Bahan yang digunakan**

- a. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan galur SD, berumur 2-3 bulan, berat badan 200-300 gram, berasal dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi UGM.
- b. Bahan uji adalah serbuk vitamin C mutu farmasetis (Brataco, Jogjakarta) dari Laboratorium Teknologi Farmasi UII.
- c. Bahan pembanding adalah obat antidiabetika oral, yaitu serbuk glibenklamid mutu farmasetis produksi PT Kimia Farma.
- d. Bahan untuk pengukuran kadar glukosa darah, yaitu:

1) Glucose GOD FS Diasys (GmbH & Co., Holzeim Germany) yang terdiri dari:

a) Monoreagen

Dapar fosfat (pH 7,5)	250	mmol/l
Fenol	5	mmol/l
4-aminoantipirin	0,5	mmol/l
Glucose oksidase	>10	KU/l
Peroksidase	>1	KU/l

b) Larutan glukosa standar 100mg/dl = 5,55 mmol/l

2) D-glukosa monohidrat dari E. Merck. Bahan ini untuk membuat tikus hiperglikemia dengan pemberian secara oral dalam bentuk larutan.

- 3) CMC Na dari laboratorium Teknologi Farmasi UII. Bahan ini digunakan sebagai larutan pembawa obat.

## 2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer genesys, timbangan elektrik, sentrifuge (STATs-280 R), vorteks, spuit injeksi oral, stopwatch, timbangan tikus (OHAUSS), mikropipet 10  $\mu$ l, dan 1000  $\mu$ l, tabung darah, dan alat-alat gelas.

## B. Jalannya Penelitian

### 1. Validasi Metode

- a. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum senyawa kuinonimin

Darah dicuplik sebanyak 1 ml melalui vena lateralis ekor ditampung dalam ependof. Diambil sebanyak 0,1 ml darah dan disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Serum diambil (bagian yang jernih) sebanyak 10  $\mu$ l kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Larutan glukosa standar (E. Merck, Germany) 100 mg/dl sebanyak 10  $\mu$ l ditambahkan dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan pereaksi GOD-POD 2 ml. Larutan dicampur dengan vortex selama 1 menit, selanjutnya diinkubasi pada suhu kamar (28°C) selama 10 menit. Serapan dibaca dengan spektrofotometer (Genesis 10) pada panjang gelombang 450-550 nm, panjang gelombang dipilih jika menghasilkan serapan yang maksimum.

- b. Penetapan waktu serapan maksimum ( *Operating Time* ) senyawa kuinonimin

Darah dicuplik sebanyak 1 ml melalui vena lateralis ekor ditampung dalam ependof. Diambil sebanyak 0,1 ml darah dan disentrifuge selama 10 menit dengan

kecepatan 2500 rpm. Serum diambil (bagian yang jernih) sebanyak 10  $\mu$ l kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Larutan glukosa standar (E. Merck, Germany) 100 mg/dl sebanyak 10 $\mu$ l ditambahkan dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan pereaksi GOD-POD 2 ml. Larutan dicampur dengan vortex selama 1 menit, masing – masing sampel diinkubasi pada suhu kamar pada menit ke 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60. Serapan setiap larutan dibaca dengan menggunakan spektrofotometer (Genesis 10) pada panjang gelombang maksimum hasil percobaan pada poin a. Waktu serapan optimum dipilih apabila menghasilkan serapan yang stabil pada serapan maksimum. Percobaannya dilakukan dengan replikasi 3 kali.

c. Mencari harga perolehan kembali dan kesalahan acak senyawa kuinonimin

Darah dicuplik sebanyak 1 ml melalui vena lateralis ekor ditampung dalam ependof. Diambil sebanyak 0,1 ml darah dan disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Serum diambil (bagian yang jernih) sebanyak 10  $\mu$ l kemudian dimasukkan dalam tabung reaksi. Larutan glukosa standar (E. Merck, Germany) 100 mg/dl sebanyak 10 $\mu$ l ditambahkan dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan pereaksi GOD-POD 2 ml. Larutan dicampur dengan vortex selama 1 menit, serapan setiap larutan dibaca dengan menggunakan spektrofotometer (Genesis 10) pada panjang gelombang maksimum hasil percobaan a. Harga perolehan kembali dihitung dengan membagi kadar yang terukur dengan kadar sebenarnya (teoritis) dikalikan 100 %, sedangkan kesalahan acak dihitung sebagai perbandingan simpangan baku ( *standart of deviation* ) terhadap perolehan harga



(Genesis 10) pada panjang gelombang maksimum hasil percobaan a. Harga perolehan kembali dihitung dengan membagi kadar yang terukur dengan kadar sebenarnya (teoritis) dikalikan 100 %, sedangkan kesalahan acak dihitung sebagai perbandingan simpangan baku ( *standart of deviation* ) terhadap perolehan harga rata-rata kadar terukur dikalikan 100 %. Percobaan dilakukan dengan replikasi 3 kali. Komposisi sampel, standar dan blangko adalah sebagai berikut :

Tabel II. Komposisi larutan sampel, standar, dan blangko

Bahan	Sampel	Standar	Blangko
Serum darah	10 $\mu$ l	-	-
Larutan glukosa standar 100 mg/dl	10 $\mu$ l	10 $\mu$ l	-
Larutan pereaksi	2000 $\mu$ l	1000 $\mu$ l	1000 $\mu$ l

d. Stabilitas glukosa dalam serum

Darah dicuplik sebanyak 1 ml melalui vena lateralis ekor ditampung dalam ependorf. Diambil sebanyak 0,1 ml darah dan disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Serum diambil (bagian yang jernih) sebanyak 10  $\mu$ l kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Larutan glukosa standar (E. Merck, Germany) 100 mg/dl sebanyak 10  $\mu$ l ditambahkan dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan pereaksi GOD-POD 2 ml. Larutan dicampur dengan vortex selama 1 menit, dan masing – masing sampel dinkubasi pada suhu kamar pada menit ke 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240. Serapan setiap larutan dibaca dengan menggunakan spektrofotometer (Genesis 10) pada panjang gelombang

maksimal hasil percobaan a. Persentase terdegradasi dihitung dengan cara membandingkan kadar awal (menit ke-0) dikurangi kadar selanjutnya (kadar pada menit-menit selanjutnya) dibagi dengan kadar awal dikali 100 %. Jika nilai terdegradasi kurang dari 10% maka metode yang dipakai bisa digunakan.

Percobaan dilakukan dengan replikasi 3 kali

## 2. Pembuatan larutan glukosa 25% b/v

2,5 g glukosa anhidrat dimasukkan ke dalam beker gelas 50 ml lalu dilarutkan dengan 5 ml air suling. Kemudian dimasukkan dalam labu takar 10 ml dan ditambahkan air suling sampai batas.

## 3. Pembuatan larutan vitamin C dosis 500 mg

Dosis vitamin C didasarkan pada dosis untuk manusia dimana vitamin C digunakan sebagai suplemen.

$$\text{Dosis untuk manusia} = 500 \text{ mg} / 70 \text{ Kg BB}$$

$$\text{Dosis pada tikus } 200 \text{ g} = 0,018 \times 500 \text{ mg}$$

$$= 9 \text{ mg} / 200 \text{ g}$$

$$= 45 \text{ mg/Kg BB tikus}$$

$$\text{Volume pemberian} = 0,5 \text{ ml} / 200 \text{ g}$$

$$\text{Larutan Stok} = 9 \text{ mg} / 0,5 \text{ ml}$$

$$= 18 \text{ mg/ml}$$

$$= 1,8 \text{ g} / 100 \text{ ml}$$

Melarutkan 1,8 g vitamin C dalam 100 ml aquadest didapatkan dosis vitamin C 45 mg/ Kg BB.

#### 4. Pembuatan larutan CMC Na 0,5 %

Menimbang dengan seksama 0,5 g CMC Na, kemudian dimasukkan dalam beker glass 100 ml lalu dilarutkan dalam aquadest yang mendidih 80 ml sambil diaduk. Kemudian dimasukkan dalam labu takar 100 ml dan ditambahkan aquadest sampai batas.

#### 5. Pembuatan larutan glibenklamid

Penetapan dosis glibenklamid didasarkan pada dosis terapi untuk manusia.

Untuk manusia (oral)	= 5 mg/ 70 Kg BB
Untuk tikus 200 g	= 0,018 X 5 mg
	= 0,09 mg/200 g
	= 0,45 mg/ Kg BB tikus
Volume pemberian	= 0,5 ml/200 g
Larutan stok yang dibuat	= 0,09 mg/0,5 ml
	= 0,18 mg/ml
	= 18 mg/100 ml

18 mg glibenklamid ditimbang seksama, disuspensikan dalam larutan CMC Na 0,5 % dalam mortir kemudian ditambahkan suspensi CMC Na 0,5 % sampai 100 ml.

#### 6. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah. Hewan uji tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Masing-masing kelompok mendapat perlakuan sebagai berikut:

Kelompok I : Kelompok kontrol negatif, diberi CMC Na 0,5%

Kelompok II : Kelompok kontrol positif dengan glibenklamid 0,45 mg/ Kg BB

Kelompok III : Kelompok dengan Vitamin C dosis 45 mg/ Kg BB sehari sekali selama 1 hari

Kelompok IV : Kelompok dengan Vitamin C dosis 45 mg/ Kg BB sehari sekali selama 3 hari

Kelompok V : Kelompok dengan Vitamin C dosis 45 mg/ Kg BB sehari sekali selama 7 hari.

Masing-masing kelompok dipuasakan selama 18 jam sebelum pengambilan darah. Setelah dipuasakan untuk kelompok III, IV, V kemudian diberi glibenklamid 0,45 mg/Kg BB, semua pemberian dilakukan secara oral, selanjutnya dilakukan UTGO (Uji Toleransi Glukosa Oral) untuk masing-masing kelompok dengan diberi larutan glukosa 1,75 g/Kg BB 20 menit setelah perlakuan. Darah diambil dari vena lateralis ekor dilakukan sebelum pemberian glukosa (menit ke-0) dan setelah pemberian glukosa pada menit ke 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240.

#### **7. Penetapan kadar gula darah pada hewan uji**

Kadar glukosa darah dalam cuplikan ditetapkan secara enzimatik dengan metode GOD-POD sebagai berikut:

Sampel darah diambil dari vena lateralis ekor dilakukan sebelum pemberian glukosa (menit ke-0) dan setelah pemberian glukosa pada menit ke 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240. Darah ditampung dalam ependorf, kemudian di sentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm sehingga serum akan terpisah dari darah.

Serum yang diperoleh dipisahkan dari sel darah dengan mikropipet. Kemudian diambil 10 µl serum dan direaksikan dengan 1ml Reagen GOD-POD. Penetapan kadarnya menggunakan metode spektrofotometri, sehingga dalam pengukurannya dibutuhkan standar glukosa dan blangko. Komposisi masing-masing tabung yang berisi sampel, standar, dan blangko adalah sebagai berikut:

Tabel III. Kandungan dalam larutan sampel, standar, dan blangko

Bahan	Sampel	Standar	Blangko
Serum darah	10 µl	-	-
Larutan glukosa standar 100 mg/dl	-	10 µl	-
Larutan pereaksi	2000 µl	1000 µl	1000 µl

Larutan tersebut kemudian diinkubasi 28° C selama 10 menit. Serapan dibaca dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 504 nm. Kadar glukosa darah dihitung dengan rumus :

$$KGD = (As/Ab) \times 100 \text{ mg/dl}$$

Dimana:

KGD: Kadar glukosa darah

As: Serapan sampel

Ab: Serapan standar

## 8. Analisa Data dan Statistika

Data yang diperoleh yakni data kuantitatif nilai kadar glukosa dalam darah terhadap waktu kemudian diperhitungkan nilai AUC<sub>0-180</sub> dengan menggunakan metode trapezoid.



Rumus perhitungan nilai  $AUC_{0-240}$ :

$$AUC_{0-240} = \left[ T_2 - T_1 \times \left( \frac{K_2 + K_1}{2} \right) + T_3 - T_2 \times \left( \frac{K_3 + K_2}{2} \right) + \dots + T_n - T_{n-1} \times \left( \frac{K_n + K_{n-1}}{2} \right) \right]$$

Keterangan :

- $T_1$  = Waktu pengambilan cuplikan sampel darah pada menit ke - 0  
 $T_2$  = Waktu pengambilan cuplikan sampel darah pada menit ke- 15  
 $T_3$  = Waktu pengambilan cuplikan sampel darah pada menit ke -30  
 $T_n$  = Waktu pengambilan cuplikan sampel darah pada menit ke - n  
 $T_{n-1}$  = Waktu pengambilan cuplikan sampel darah pada menit ke - n-1  
 $K_1$  = Kadar glukosa serum darah pada menit ke - 0  
 $K_2$  = Kadar glukosa serum darah pada menit ke - 15  
 $K_3$  = Kadar glukosa serum darah pada menit ke - 30  
 $K_n$  = Kadar glukosa serum darah pada menit ke - n  
 $K_{n-1}$  = Kadar glukosa serum darah pada menit ke - n-1

Sedangkan untuk persentase daya hipoglikemik pada setiap perlakuan dapat dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ DayaHipoglikemia} = \frac{(AUC_{0-240})_{kn} - (AUC_{0-240})_p}{(AUC_{0-240})_{kn}} \times 100\%$$

Keterangan:

$(AUC_{0-240})_{kn}$  =  $AUC_{0-240}$  rata-rata kontrol negatif (menit.mg/dl)

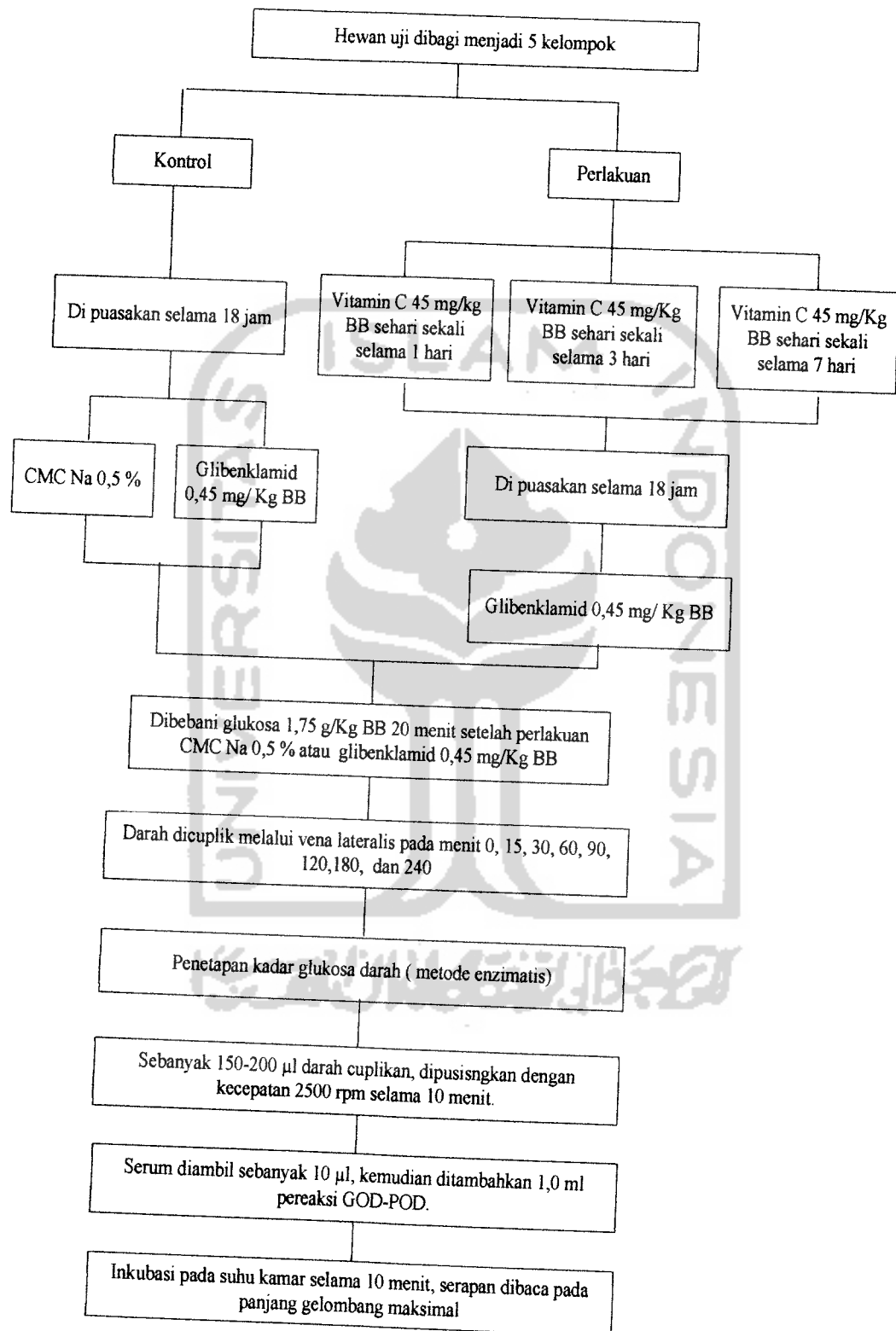
$(AUC_{0-240})_p$  =  $AUC_{0-240}$  masing-masing perlakuan individu (menit.mg/dl)

Data  $AUC_{0-240}$  dan persentase daya hipoglikemia semua perlakuan dianalisa dengan bantuan piranti lunak spss versi 10.0. Jika data bersifat parametrik atau berdistribusi normal akan dianalisa secara statistik ANAVA satu jalan dan dilanjutkan dengan uji Tukey dengan taraf kepercayaan 95 % jika terdapat perbedaan yang bermakna. Akan tetapi, jika data bersifat non parametrik atau tidak berdistribusi normal maka dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan

dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dengan taraf kepercayaan 95 % jika terdapat perbedaan yang bermakna.



### C. Cara Kerja Skematis Penetapan Kadar Glukosa Darah



Gambar 5. Skema uji hipoglikemia



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

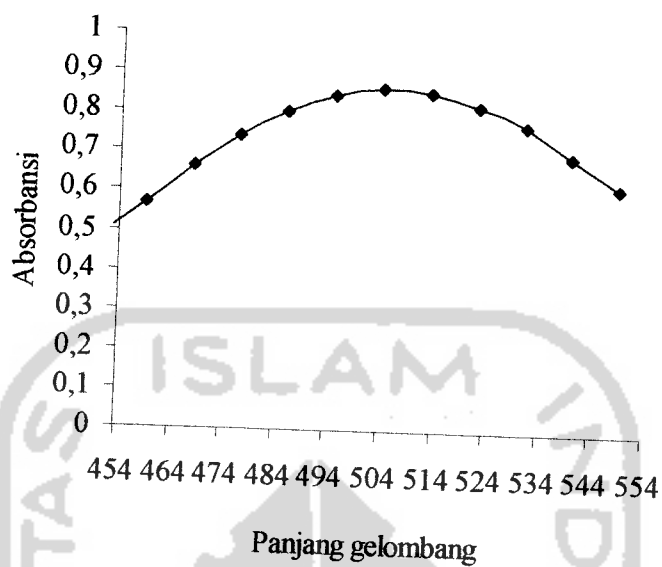


Sebelum dilakukan analisa kadar glukosa dalam darah dengan metode spektrofotometri maka harus dilakukan validasi metode dengan tujuan untuk meyakinkan bahwa metode yang digunakan sesuai dengan tujuan analisis yang ditetapkan. Kriteria penerimaan suatu metode didasarkan pada tingkat sensitivitas, selektivitas, dan keakuratan. Adapun hasil validasi metode yang dilakukan adalah sebagai berikut:

#### **1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum senyawa kuinonimin**

Penetapan panjang gelombang maksimum ini dimaksudkan untuk mengetahui panjang gelombang yang memberikan serapan yang maksimum dari senyawa berwarna yang terbentuk. Sehingga akan didapatkan satuan konsentrasi yang besar yang menunjukkan kepekaan dari suatu pengukuran. Serapan dibaca pada panjang gelombang antara 400 sampai 500 nm pada spektrofotometer (Genesis 10). Hasil penetapan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada tabel 4 sedangkan kurva hubungan antara panjang gelombang dengan absorbansi yang dihasilkan dapat dilihat pada gambar 6.

Dari gambar 6 dan tabel 4 dapat dilihat bahwa pada panjang gelombang 504 nm absorbansi yang dihasilkan adalah paling tinggi (maksimum) bila dibandingkan dengan panjang gelombang yang lainnya. Oleh karena itu, maka panjang gelombang yang dipakai untuk mengukur absorbansi sampel adalah 504 nm.



Gambar 6. Kurva hubungan antara panjang gelombang dengan absorbansi senyawa kuinonimin

Tabel IV. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum

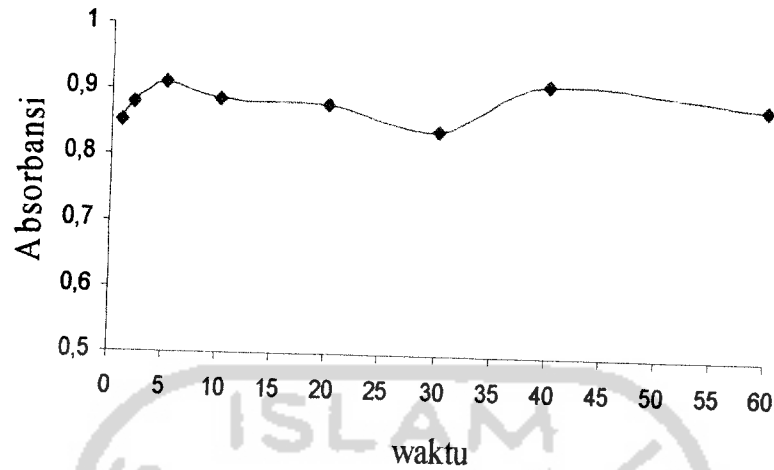
Panjang gelombang	Absorbansi
450	0,479
459	0,569
468	0,663
477	0,739
486	0,799
495	0,844
<b>504</b>	<b>0,861</b>
513	0,851
522	0,819
531	0,772
540	0,699
549	0,62

## 2. Penetapan waktu serapan optimum (*Operating Time*) senyawa kuinonimin

Maksud dari penetapan waktu serapan optimum (*operating time*) ini adalah untuk mengetahui waktu pengukuran yang paling stabil dimana senyawa berwarna yang terbentuk memberikan serapan yang stabil. Pada saat itu seluruh glukosa telah bereaksi sempurna dengan reagen GOD-POD dan senyawa berwarna telah terbentuk dengan sempurna. Hasil penetapan waktu serapan optimum dapat dilihat pada tabel 5 sedangkan kurva hubungan antara waktu inkubasi dengan stabilitas serapan dapat dilihat pada gambar 7.

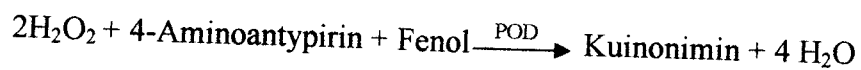
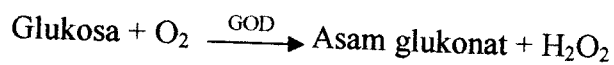
Tabel V. Hasil penetapan waktu serapan optimum glukosa senyawa kuinonimin dalam darah terhadap waktu inkubasi (menit)

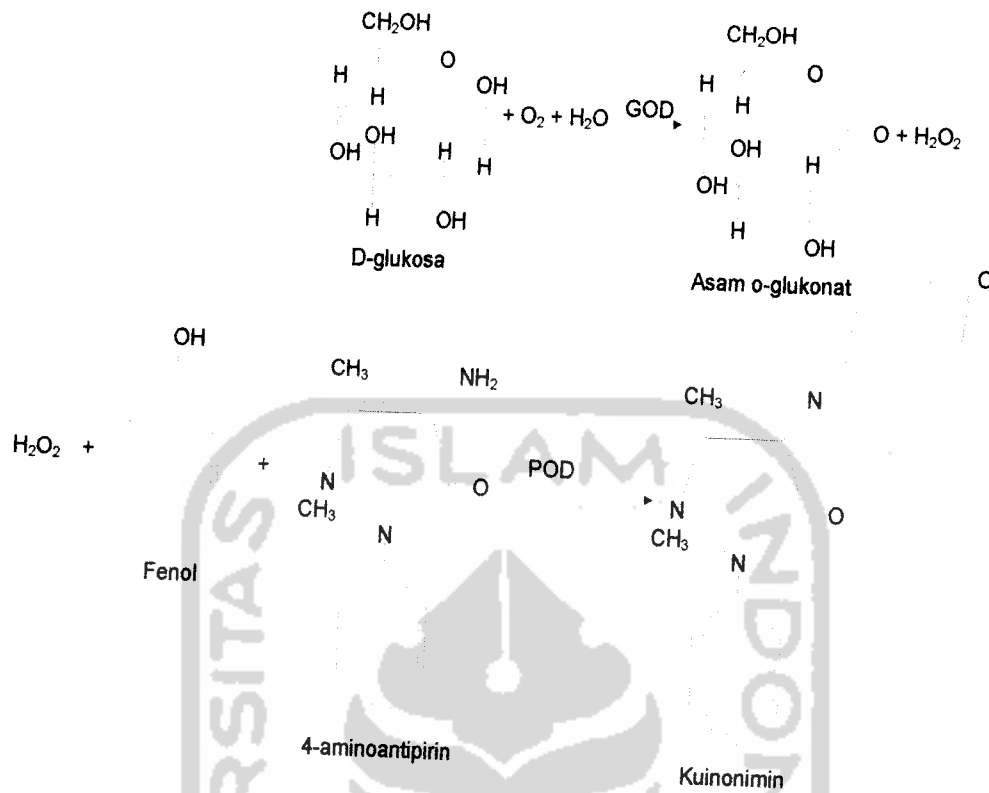
Menit ke	Absorbansi
1	0,851
2	0,879
5	0,911
10	0,887
20	0,878
30	0,842
40	0,913
60	0,883



Gambar 7. Kurva hubungan waktu dengan absorbansi

Dari gambar 7 dapat dilihat bahwa pada menit ke-10 sampai dengan menit ke-20 absorbansi yang dihasilkan relatif stabil yang berarti pada menit tersebut reaksi antara glukosa dengan pereaksi GOD-POD telah berjalan dengan sempurna. Maka penetapan kadar glukosa darah dapat dilakukan pada menit ke-10 sampai menit ke-20 setelah pemberian pereaksi GOD-POD. Pembentukan senyawa berwarna (kuinonimin) hasil reaksi antara glukosa darah dengan reagen GOD-POD didasarkan pada reaksi oksidasi oleh enzim dalam reagen kit glukosa GOD-POD. Adapun reaksi antara glukosa dengan reagen GOD-POD adalah sebagai berikut :





Gambar 8. Reaksi pembentukan kompleks warna seyawa kuinonimin (Henry, *et al*, cit. Azizah, 2003).

### 3. Perolehan kembali dan kesalahan acak glukosa standar kadar 100 mg/dl

Donatus (1989) menjelaskan ketelitian (*accuracy*) dan ketepatan (*precision*) dalam penelitian metode analisis penetapan kadar akan menentukan kesahihan hasil penetapan kadar. Ketepatan ditunjukkan oleh kemampuan metode memberikan hasil pengukuran sedekat mungkin dengan harga sesungguhnya yang dapat diketahui dari harga perolehan kembali (*recovery*). Ketelitian menunjukkan kedekatan hasil pengukuran berulang pada cuplikan hayati yang sama dan diketahui dari harga replikasinya yang dinyatakan dalam kesalahan acak (koefisien variasi). Persyaratan yang dituntut bagi suatu metode tersebut dapat

memberikan nilai perolehan kembali yang tinggi (80 – 95 %), kesalahan acak kurang dari 10 % (Muija & Suharman *cit* Sofia, 2001).

Tabel VI. Nilai perolehan kembali (*recovery*) dan kesalahan acak glukosa standar (100 mg/dl) dalam serum

Kadar sebenarnya	Absorbansi sampel	Kadar Terukur (mg/dl)	Perolehan Kembali (%)	Kesalahan acak (%)
100 mg/dl	1,789	86,69	86,69	4,8
	1,736	78,40	78,40	
	1,817	91,04	91,04	
	Rata-rata ± SD		85,40 ± 4,11	

Dari tabel 6 dapat dilihat bahwa perolehan kembali memenuhi persyaratan yaitu 80-95 % atau lebih dengan kesalahan acak sebesar 4,8 % sesuai dengan persyaratan yaitu kurang dari 10 % (Muija & Suharman *cit* Sofia, 2001). Metode analisis yang digunakan dalam penelitian ini dapat dikategorikan memiliki validitas yang tinggi sehingga layak untuk digunakan.

#### 4. Penentuan persentase terdegradasi glukosa standar kadar 100 mg/dl

Persentase terdegradasi dilakukan dengan maksud untuk mengetahui sampai berapa lama suatu sampel bertahan tanpa perlakuan ( tidak mengalami kerusakan dalam penyimpanan). Nilai persen terdegradasi yang diperbolehkan adalah kurang dari 10 %. Hasil dari persen terdegradasi dapat dilihat pada tabel 6 dibawah ini.

Dari tabel 7 dapat diketahui bahwa setelah menit ke 15 sampel terdegradasi lebih dari 10 %. Oleh karena itu untuk menghindari kesalahan dan memperoleh hasil yang maksimal dalam penetapan kadar glukosa darah dalam sampel serum maka proses penetapan kadar dilakukan sebelum menit ke-15 karena dimungkinkan setelah 15 menit serum mengalami degradasi.

Tabel VII. Harga persen terdegradasi penetapan kadar glukosa darah metode enzimatis

Waktu Pada menit ke	Absorabansi	Kadar terukur (mg/dl)	% terdegradasi
0	1,020	94,75	0
5	1,003	92,02	2,88
10	0,999	91,39	3,55
15	0,980	88,49	6,61
30	0,953	84,11	11,23
60	0,928	80,28	15,27
90	0,896	75,27	20,56
120	0,89	74,33	21,55
180	0,865	70,50	25,59
240	0,846	67,45	28,81

### 5. Uji aktivitas hipoglikemia glibenklamid

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lamanya pemberian vitamin C terhadap efek hipoglikemia glibenklamid pada tikus jantan galur SD yang dibebani glukosa, dengan rancangan acak lengkap pola searah. Hewan uji yang digunakan harus mempunyai keseragaman galur, umur dan berat badan. Dalam penelitian ini digunakan metode enzimatis karena metode ini paling sering digunakan, cukup sederhana dan dapat memberikan hasil dalam waktu yang cukup singkat. Selain itu, metode ini juga memiliki sensitifitas yang cukup tinggi (Richterich & Colombo, *cit* Zubaidah, 2002).

Sebelum mendapat perlakuan semua hewan uji dipuaskan terlebih dahulu (12 -18 jam ) hal ini dilakukan untuk menghindari variasi kadar glukosa darah karena adanya asupan makanan yang masuk pada setiap hewan uji. Hewan uji diberi



perlakuan suspensi CMC Na 0,5 % (kontrol negatif), suspensi glibenklamid dalam CMC Na 0,5 % (kontrol positif), vitamin C selama 1 hari (kelompok III), 3 hari (kelompok IV) dan 7 hari (kelompok V).

Semua hewan uji mendapatkan pembebanan glukosa dengan pemberian larutan glukosa 1,75 g/Kg BB. Pembebanan glukosa ini selain untuk uji toleransi glukosa juga dimaksudkan untuk menimbulkan efek hiperglikemik pada hewan uji, dengan timbulnya efek hiperglikemik maka dapat merangsang pengeluaran insulin, sehingga responnya terhadap glukosa pada setiap hewan uji bisa sama dengan demikian kadar glukosa darah tidak terlalu bervariasi. Karena dalam kondisi normal atau puasa, kadar glukosa darah atau perangsangan terhadap insulin sangat bervariasi.

Sedangkan pembebanan glukosa dosis 1,75 g/Kg BB didasarkan pada berbagai penelitian (Wair *et al.*, *cit* Nugroho, 2001). Pembebanan glukosa dilakukan pada menit ke 20 sesudah perlakuan glibenklamid, dengan asumsi bahwa dalam jangka waktu 20 menit tersebut glibenklamid dan vitamin C telah diabsorpsi sempurna sehingga zat aktif pada obat tersebut diharapkan telah memulai aksinya pada saat beban glukosa oral diberikan. Penentuan waktu absorpsi optimal ini (20 menit) berdasarkan percobaan orientasi pada berbagai penelitian.

Pengaruh lamanya pemberian vitamin C 45 mg/Kg BB terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamid pada tikus dapat dilihat pada tabel 8 dan gambar 13 dibawah ini.

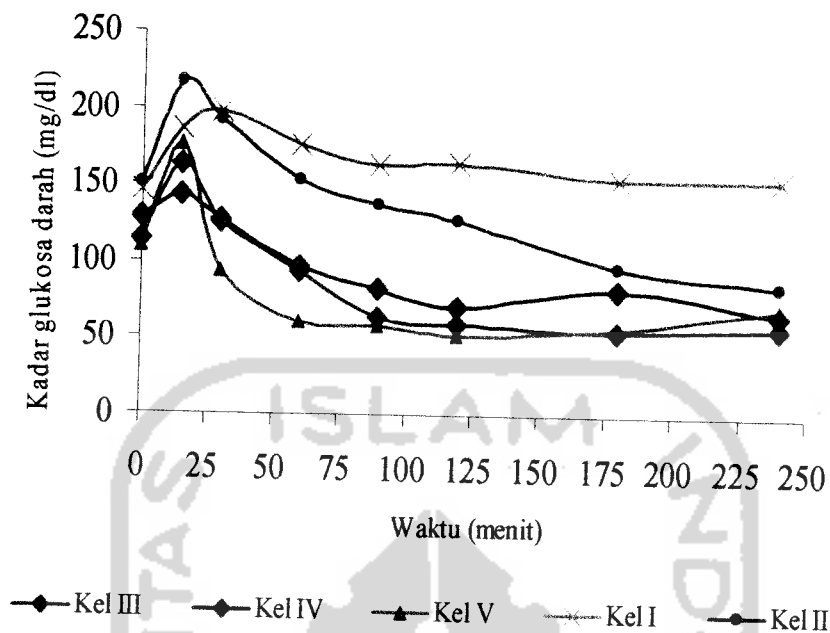


Tabel VIII. Kadar glukosa darah tikus setelah perlakuan (  $X \pm SE$  ) (n = 6 )

Waktu (menit)	Purata Kadar Glukosa Darah ( mg/dl ) $\pm$ SE				
	I	II	III	IV	V
0	145,64 $\pm$ 12,21	149,97 $\pm$ 10,38	113,88 $\pm$ 8,41	128,12 $\pm$ 8,75	110,22 $\pm$ 5,75
15	186,83 $\pm$ 19,10	217,35 $\pm$ 7,99	163,49 $\pm$ 12,3	143,11 $\pm$ 17,2	176,29 $\pm$ 6,44
30	198,44 $\pm$ 11,90	191,99 $\pm$ 7,76	125,09 $\pm$ 8,34	127,10 $\pm$ 15,10	94,29 $\pm$ 9,75
60	176,55 $\pm$ 10,4	153,39 $\pm$ 13,22	94,18 $\pm$ 9,58	97,05 $\pm$ 14,50	60,72 $\pm$ 7,38
90	163,15 $\pm$ 11,10	136,57 $\pm$ 8,38	63,75 $\pm$ 6,41	83,07 $\pm$ 6,32	57,46 $\pm$ 9,75
120	164,48 $\pm$ 16,50	126,81 $\pm$ 12,84	59,96 $\pm$ 4,96	70,37 $\pm$ 8,96	51,44 $\pm$ 9,09
180	155,11 $\pm$ 16,4	86,72 $\pm$ 4,08	55,45 $\pm$ 7,80	81,79 $\pm$ 7,06	56,21 $\pm$ 8,16
240	154,30 $\pm$ 20,10	86,72 $\pm$ 4,08	57,49 $\pm$ 6,79	66,80 $\pm$ 6,58	70,45 $\pm$ 16,29

## Keterangan :

- Kelompok I : Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5 %.
- Kelompok II : Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok III : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok IV : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok V : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.



Gambar 9. Kurva purata kadar glukosa darah (mg/dl) terhadap waktu (menit) akibat praperlakuan vitamin C

Keterangan :

- Kelompok I : Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5 %.
- Kelompok II : Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok III : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok IV : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok V : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.

Dari tabel 8 dan gambar 13 terlihat bahwa purata kadar glukosa darah kelompok perlakuan setelah pemberian vitamin 45 mg/Kg BB selama 1, 3 dan 7 hari lebih rendah jika dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif. Pada perlakuan kontrol negatif purata kadar glukosa darah paling tinggi bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Hal ini disebabkan karena pada kontrol negatif tikus hanya diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5 % saja,

sehingga kadar glukosa darah cenderung lebih tinggi. Kontrol positif mengalami penurunan purata kadar glukosa darah karena mendapat perlakuan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB yang merupakan obat untuk menurunkan glukosa darah.

Pengaruh praperlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3 dan 7 hari terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamid dapat dilihat dari nilai AUC (*Area Under Curve*) yang semakin kecil. Nilai AUC<sub>0-240</sub> dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel IX. Nilai AUC<sub>0-240</sub> (menit.mg/dl) setelah pemberian perlakuan ( $X \pm SE$ )

Kelompok	AUC <sub>0-240</sub> (menit.mg/dl) $\pm$ SE
Suspensi CMC Na 0,5 %	39887,72 $\pm$ 2324,97
Suspensi glibenklamida 0,45 mg/Kg BB	31463,35 $\pm$ 1333,51
Vitamin C 45 mg/Kg BB 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	18608,76 $\pm$ 881,64
Vitamin C 45 mg/Kg BB 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	21449,34 $\pm$ 963,80
Vitamin C 45 mg/Kg BB 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	16938,38 $\pm$ 1270,06

Harga AUC<sub>0-240</sub> dari setiap kelompok perlakuan kemudian diuji statistik dengan ANAVA satu jalan jika terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Tukey ( $p < 0,05$ ). Sebelum data diuji dengan ANAVA data yang akan diuji harus memenuhi syarat yaitu populasi data yang akan diuji terdistribusi normal, varian dalam populasi sampel tersebut tidak saling berhubungan satu dengan yang lain (Santoso, 2000). Untuk mengetahui normalitas distribusi dapat dilakukan dengan uji Kolmogorov-Smirnov, hasil output uji ini dapat dilihat pada lampiran 3. Dan hasil yang diperoleh menunjukkan semua data terdistribusi

normal yaitu nilai probabilitas 0,232 ( $P > 0,05$ ). Untuk memenuhi syarat data berasal dari populasi yang sama (varian sama) dapat diketahui dari *test of homogeneity of variance* yang merupakan bagian dari ANAVA. Hasil uji varian menunjukkan data mempunyai varian yang sama ( $p < 0,05$ ). Karena semua syarat ANAVA sudah terpenuhi maka uji ANAVA dapat dilanjutkan.

Hasil output analisis ANAVA menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi 0,00 ( $p < 0,05$ ) pada nilai  $AUC_{0-240}$ -nya setelah perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB selama 1, 3 dan 7 hari jika dibandingkan dengan kontrol negatif dan positif. Hasil output uji ANAVA satu arah dari  $AUC_{0-240}$  masing-masing kelompok perlakuan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

Untuk membandingkan perbedaan yang bermakna pengaruh lamanya pemberian vitamin C dosis 45 mg/Kg BB terhadap nilai  $AUC_{0-240}$  antar kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3, dan 7 hari, maka dilakukan uji Tukey dengan tingkat kepercayaan 95 %. Hasil analisa uji Tukey dapat dilihat pada tabel 10.

Pada uji Tukey terlihat bahwa  $AUC_{0-240}$  kelompok perlakuan yang diberi vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1,3 dan 7 terjadi penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif ( $p < 0,05$ ). Semakin kecil nilai AUC maka penurunan kadar glukosa darah semakin meningkat dengan kata lain terjadi peningkatan aktivitas hipoglikemia glibenklamida. Akan tetapi, pemberian vitamin 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3, dan 7 hari tidak menunjukkan penurunan nilai AUC secara bermakna

( $p < 0,05$ ), artinya lamanya hari tidak mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah hewan uji.

Tabel X. Analisa Uji Tukey nilai AUC<sub>0-240</sub> (menit. mg/dl) ( $P < 0,005$ )

Kelompok Perlakuan		Nilai Signifikansi	Keterangan
I	II	0,003	Signifikan
I	III	0,000	Signifikan
I	IV	0,000	Signifikan
I	V	0,000	Signifikan
II	III	0,000	Signifikan
II	IV	0,000	Signifikan
II	V	0,000	Signifikan
III	IV	0,642	Tidak signifikan
III	V	0,924	Tidak signifikan
IV	V	0,212	Tidak signifikan

Keterangan :

- Kelompok I : Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5 %.
- Kelompok II : Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok III : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB setelah dipuasakan 18 jam.
- Kelompok IV : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB setelah dipuasakan 18 jam.
- Kelompok V : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB setelah dipuasakan 18 jam .

Pengaruh pemberian vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3 dan 7 hari dapat dilihat dari persentase daya hipoglikemia jika dibandingkan dengan kontrol positif. Persentase daya hipoglikeimia setelah perlakuan dapat dilihat pada tabel 11.

Persentase daya hipoglikemia setelah perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3 dan 7 hari kemudian dianalisis dengan uji ANAVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji Tukey ( $p < 0,05$ ) jika terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil uji ANAVA menunjukkan bahwa perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3 dan 7 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah

secara bermakna dengan nilai probabilitas 0,00 ( $p < 0,05$ ). Hasil uji analisis ANAVA selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7.

Tabel XI. Persentase daya hipoglikemia dibandingkan terhadap kontrol negatif (%) ( $X \pm SE$ )

Kelompok Perlakuan	N	% daya hipoglikemia $\pm SE$
Glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	6	21,12 $\pm$ 3,34
Vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	6	53,35 $\pm$ 2,21
Vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	6	46,83 $\pm$ 2,42
Vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB	6	57,53 $\pm$ 3,18

Hasil analisa uji Tukey pada tabel 12 terlihat adanya penurunan kadar glukosa darah secara bermakna ( $p < 0,05$ ) perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3 dan 7 hari sebesar 32,23 %, 25,11%, 36,42 %, dan 11,70 %.

jika dibandingkan terhadap kontrol positif.

Tabel XII. Analisis Uji Tukey persentase daya hipoglikemia dibandingkan terhadap kontrol negatif ( $P < 0,005$ )

Kelompok perlakuan		Nilai signifikansi	Keterangan
II	III	0,000	Signifikan
II	IV	0,000	Signifikan
II	V	0,000	Signifikan
III	IV	0,312	Tidak signifikan
III	V	0,725	Tidak signifikan
IV	V	0,047	Signifikan

Keterangan :

Kelompok I : Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5 %.

Kelompok II : Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB.

- Kelompok III : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB setelah dipuasakan 18 jam.
- Kelompok IV : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB setelah dipuasakan 18 jam.
- Kelompok V : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB setelah dipuasakan 18 jam.

Adanya peningkatan efek hipoglikemik glibenklamid karena pengaruh lamanya pemberian vitamin C 45 mg/Kg BB dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan yang dapat dilihat dari sisi farmakokinetik dan farmakodinamik. Obat yang masuk kedalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan pengikatan untuk sampai ketempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian, dengan atau tanpa biotransformasi, obat diekskresikan dari dalam tubuh. Seluruh proses ini disebut proses farmakokinetik. Proses farmakodinamik meliputi efek biokimiawi dan fisiologi obat serta mekanisme kerjanya (Ganiswara, *et al.*, 1995).

Peningkatan efek hipoglikemia glibenklamida setelah perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1, 3, dan 7 hari kemungkinan disebabkan oleh hal-hal berikut ini. Kemungkinan pertama, interaksi bisa terjadi pada fase absorpsi. Pada fase ini vitamin C dapat meningkatkan kadar glibenklamida di dalam darah. Peningkatan ini akan menyebabkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah dari glibenklamida meningkat tajam. Hal ini di dukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Bednova, *et al* (1989) bahwa pemberian vitamin C dapat meningkatkan penetrasi penisilin sehingga jumlah penisilin yang diabsorpsi meningkat. Hal ini ditunjukkan pada pemberian vitamin C pada hewan akan menyebabkan fluks haloperidol meningkat di dalam darah yang diaplikasikan lewat kulit (Vaddi, *et al.*, 2001).

Kedua, sifat vitamin C sebagai inhibitor enzim bila diberikan dalam jumlah yang relatif besar. Sifat ini juga karena vitamin C sebagai antioksidan pada dosis kecil, tetapi akan bersifat sebagai pro-oksidan/inhibitor pada dosis besar (Darmawan, 2004). Glibenklamid dimetabolisme secara sempurna dengan cara hidroksilasi gugus sikloheksil dengan metabolit utamanya turunan 4-trans-hidroksi dan turunan 3-cis-hidroksi. Enzim yang terlibat dalam metabolisme ini adalah sitokrom P 450 (CYP3A4) sebelum diekskresikan keluar tubuh (Narytomi, *et al.*, 2004). Adanya inhibitor ini akan berpengaruh terhadap metabolisme glibenklamida di hati. Akibatnya kadar glibenklamida meningkat di dalam darah, lebih lanjut akan meningkatkan efek farmakologinya (Hussar, 1990).

Seperti diketahui bahwa organ utama tempat pembersihan obat adalah hepar dan ginjal, walaupun demikian dapat pula terjadi (relatif kecil) disaluran cerna dan jaringan. Kliren hepatic merupakan fungsi dari aliran darah ke hepar (Q) dan ratio ekstraksi (E), yang dapat digambarkan dengan persamaan berikut :

$$Cl_h = Q.E$$

Untuk obat-obat yang mempunyai harga E mendekati 1 (100 %), maka klirens hepatic ini akan peka terhadap kecepatan aliran darah ke hepar misal propanolol. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh harga kadar gula darah dapat diturunkan oleh glibenklamida ( $p < 0,05$ ). Berarti penurunan klirens tersebut kemungkinan disebabkan oleh pengaruh lamanya pemberian vitamin C.

Ketiga, vitamin C merupakan antioksidan yang dapat mencegah terjadinya oksidasi lebih lanjut dari gliobenklamida, sehingga kadar glibenklamida sedikit

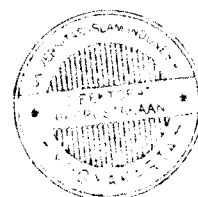


yang dirubah menjadi metabolit yang tidak aktif (Carr & Frei, 1999; Rifici & Khachadurian, 1993; Alesio, *et al.*, 1997).

Keempat, vitamin C dapat meningkatkan efek diuretik dan natriuretik dari furosemid secara bermakna karena adanya peningkatan reabsorpsi furosemid dari tubuli ginjal dan peningkatan bentuk tak terion pada sisi reseptor tubuli ginjal (Lee & Chiou, 1998). Sehingga ada kemungkinan peningkatan efek hipoglikemik dari glibenklamid karena pengaruh lamanya pemberian vitamin C karena adanya peningkatan reabsorpsi glibenklamid pada tubuli ginjal dan peningkatan jumlah molekul tak terionkan pada sisi reseptor tubuli ginjal. Sehingga menyebabkan peningkatan bioavailabilitas glibenklamid pada saluran sistemik.

Kelima, adanya penghambatan ekskresi glibenklamida karena adanya vitamin C. Hal ini didukung oleh penelitian Houston dan Levy (1976), bahwa vitamin C dapat menghambat ekskresi asetaminofen sehingga efeknya meningkat.

Berdasarkan kelima kemungkinan tersebut di atas, maka kemungkinan besar peningkatan aktivitas hipoglikemia glibenklamida disebabkan karena sifat vitamin C yang berubah sebagai inhibitor pada dosis tinggi, hal ini ditunjukkan karena vitamin C bersifat sebagai pro-oksidan/inhibitor pada dosis besar (Darmawan, 2004) dan sifat vitamin C sebagai antioksidan yang dapat mencegah oksidasi lebih lanjut dari glibenklamida (Carr & Frei, 1999; Rifici & Khachadurian, 1993; Alesio, *et al.*, 1997). Jadi bisa dikatakan bahwa pemberian vitamin C dalam jangka waktu lama mempengaruhi aktivitas hipoglikemia glibenklamida. Hal ini terlihat dari penurunan AUC dan aktivitas penurunan kadar gula darah yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif ( $p < 0.05$ ).



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa lamanya pemberian vitamin C dosis 45 mg/Kg BB dapat mempengaruhi efek hipoglikemia dari glibenklamid, hal ini ditunjukkan dengan adanya penurunan  $AUC_{0-240}$  dan peningkatan persentase daya hipoglikemia dari glibenklamid sebesar 32,23 %, 25,11%, 36,42 % dan 11,70 % berturut-turut untuk pemberian vitamin C 45 mg/Kg BB selama 1, 3, 7 hari sekali sehari dibandingkan terhadap kontrol positif yaitu glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB; secara oral pada hewan uji yang dibebani glukosa ( $p < 0,05$ ).

#### B. Saran

Perlu dilakukan pengujian efek vitamin C dalam dosis kecil untuk mengetahui kisaran vitamin C bersifat induktor enzim terhadap aktivitas hipoglikemik glibenklamid. Selain itu juga perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh lamanya pemberian vitamin C terhadap profil farmakokinetik glibenklamid.

## DAFTAR PUSTAKA

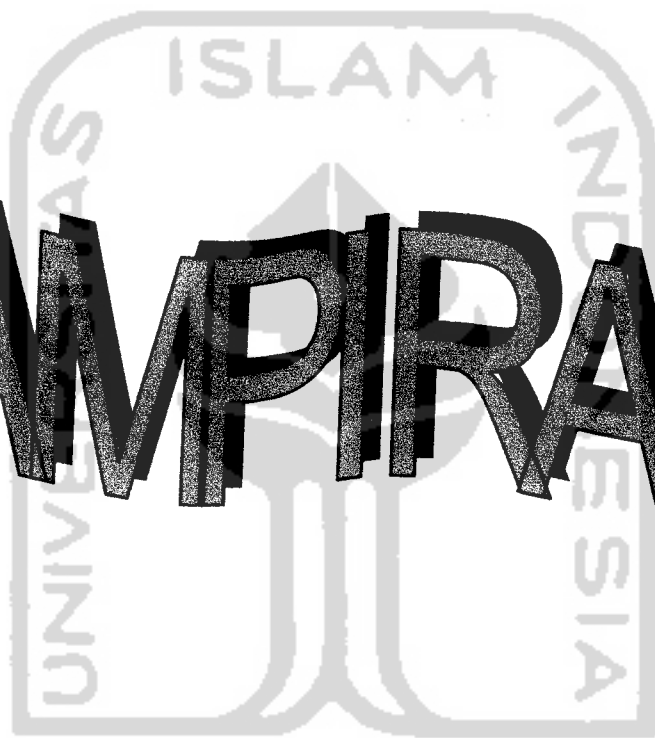
- Allesio, H. M., Goldfarb, A.H., Cao, G., 1997, Exerciseinduced Oxidative Stress before and After Vitamin C Supplementation, *Int. J. sport Nutr.*, 7, 1-9.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Ed., IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 39, 798.
- Anonim, 1999, *Clinical Practice Guidelines Diabetes Mellitus*, Ministry of Health, Singapore.
- Anonim, 2004, *APO-Glibenclamide*, [www.yahoo.com/bentham.org/sample-issue/cmcg1/kecskemetims/ htm](http://www.yahoo.com/bentham.org/sample-issue/cmcg1/kecskemetims/htm), Diakses 14 September 2004.
- Azizah, N., 2003, Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Kapsul *Chang Sheuw Tan Ran Ling Yao®* pada Tikus yang Dibebani Glukosa, *Skripsi*, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.
- Bednova, V.N., Rotanov S.V., Navolotskaia, T.I, Milonova, T.I, Orlina, E.A., 1989, The effect of nicotinamide and nicotinic and ascorbic acids on the penicillin concentration in the blood serum and tissues of rabbits (Article in Russian), *Vestn Dermatol Venerol*, (12): 20-3.
- Carr, A., & Frey, B., 1999, *Does Vitamin C Act as Pro-oxidant Under Pshicological Condition ?*, Oregon State University, Corvallis, Oregon, USA.
- Darmawan, E., 2004, Pengaruh Ekstrak Etanol, Ekstrak Terpurifikasi dan Minyak atsiri Terhadap Kadar Lipid Darah Tikus dan Histopatologi HAti dan Aorta Tikus yang Diberi Pakan Berlemak Babi, *Tesis*, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Donatus, I.A., 1989, *Analisis Farmakokinetika Bagian I*, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Jurusan Kimia Farmasi, Universitas Gajah Mada, Jogjakarta, 2-4, 12-16, 28-31.
- Ferner, R.E., & Chaplin, S., 1987, The Relationship between the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effect of Oral Hypoglycaemic Drugs, *Clin. Pharmacokin*: 12: 379-401
- Ganiswara, S.G., Setyabudi, Q., Suyatna, F.D., dan Purwastyastuti, 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi IV, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 467-480, 714-722, 800-809.

- Ganong, W.F., 1979, *Fisiologi Kedokteran*, Penerjemah Adji Dharma dan Lukmanto, P., Volume 2, 5<sup>th</sup> Edition, EGC, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, 360-390, 451, 484,-500.
- Gibson, G.G., & Skett, P., 1991, *Pengantar Metabolisme Obat*, diterjemahkan oleh Iis sisyah B., 211-231, Penerbit UI, Jakarta
- Gonzales, J.P., Valdivieso A, Calvo R., Rodrigues-Sasiain, J.M., Jimenez, R., Aguirre, C., du Souich, P., 1995, Influence of vitamin C on the absorption and first pass metabolism of propranolol, *Eur J Clin Pharmacol*, 48(3-4): 295-7.
- Guyton, A.C., 1994, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi VII, Bagian III, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 130-194.
- Harper, H.H., Rodwell, U.W., Mayes, P.A., 1995, *Biokimia*, Penerjemah Marlin Muliawan, Edisi 16, Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta, 292.
- Harvey, S.C., & Withrow, C.D., 1990, Basic Pharmacokinetics, In Gennaro AR (ed) *Remington Pharmaceutical Science*, 16<sup>th</sup> ed, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 725-745.
- Hussar, D.R, 1990, Drug Interaction, In Gennaro AR (ed), 16<sup>th</sup> ed, *Remington Pharmaceutical Science* Mack Publishing Company, Pennsylvania, 820-1885.
- Houston, J.B., & Levy, G., 1976, Drug Biotransformation Interaction in Man, VI: Acetaminophen and Ascorbic Acid, *J Pharm Sci*, 65: 1218-1221
- Johnson, J.L., Wolf, S.L., Kabadi, U.M., 1996, Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*, 156: 259-64
- Khanduja, K.L., Koul, I.B., Gupta, M.P., 1986, Effect of large doses of ascorbic acid on the hepatic and extra-hepatic drug-metabolizing enzymes in guinea pig, *Biochem Int*, 13(4): 659-70.
- Lee, M.G., & Chiou, W.L., 1998, Mechanism of Ascorbic Acid Enhancement of Bioavailability and diuretic Effect of Furosemide, *Drug Metab Dispos*: 26(5): 401-407.
- Mutschler, 1991, *Dinamika Obat*, Diterjemahkan oleh Mathilda B. Widiyanto dan Anna Setiadi Ranti, Edisi V, Penerbit Institut Teknologi Bandung, Bandung, 194-195.

- Naritomi, Y., Terashita, S., Kagayama, A., 2004, Identification and relative contributions of human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of glibenclamide and lansoprazole: evaluation of an approach based on the in vitro substrate disappearance rate, *Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Research Laboratories*, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd, Osaka, Japan.
- Nugroho, A.E., 2001, Efek Brokoli Terhadap Aktivitas Hipoglikemik Tolbutamid pada Tikus Diabetes Melitus Tipe II, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Proks, P., Reimann, F., Green, N., Gribble, Ashcroft, F., 2002, Sulfonyluera Stimulation of Insulin Secretion, *Diabetes*, 51 Suppl 3: 368-76.
- Rifici, V.A., & Khachadurian, A.K., 1993, Dietary Supplementation with Vitamin C and E Inhibits in Vitro Oxidation of Lipoprotein, *J. Am. Coll. Nutr.*, 12, 631-637.
- Ritschel, W.W., 1992, Handbook of Basic Pharmacokinetics, 4<sup>th</sup> ed., *Drug Intelligence Publication Inc*, Hamilton, Illinois, 156-185.
- Roolins, D.E., 1990, Clinical Pharmacokinetics, In Genaro AR (ed), *Remington Pharmaceutical Sciences*, 16<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1820-1885.
- Santosa, S., 2000, SPSS Mengolah Data Statistik Secara Profesional, Edisi 11, Elex Media Komputindo, Jakarta, 192-216, 236-254, 311-314, 429-430.
- Shargel, L., & Yu, A.B.C., 1998, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Diterjemahkan oleh Fasich, edisi 2, Airlangga University Press, Surabaya, 232-233.
- Shank, M.L., DelPrato, S., DeFronzo, R.A., 1995, Bedtime Insulin/Daytime Glipizide: Effective Therapy for Sulphonyluera Failures In NIDDM, *Diabetes*; 44: 165-72.
- Sofia, V., 2001, Farmakokinetika Propanolol pada Tikus Jantan Pengaruh dan Asal Pemberian Kurkuminoid, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Jogjakarta.

- Tara, E., 1987, *Buku Pintar Terapi Diabetes*, Inovasi, Jakarta, 9-10; 34-35
- Tatro, D.S., 2001, *Drugs Interaction Fact, Fact and Comparisons®* a Wolters Kluwer Company, ST. Louis, Missouri, 17-28.
- Tjay, T.H., & Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaannya dan Efek Sampingnya*, Ed. V, Penerbit PT Elex Media Komputindo Gramedia, Jakarta, 693-702, 791-808.
- Tjokroprawiro, A., 2003, *Diabetes Melitus: Klasifikasi, Diagnosis, dan Terapi*, Cetakan , Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 30-34.
- Tuomehlito, J., Linstrom, J., Ericson, J., 2001, Prevention of Type II Diabetes Mellitus by Change in Lifestyle in Among Subjects with Impaired Glucose Tolerance, *New England Journal of Medicine*, 344: 1343-50.
- Vaddi, H.K., Wang, L.Z., Ho, P.C., Chan, S.Y., Chan, Y.W., 2001, Effect of Cetrime and Ascorbic Acid on In Vitro Human Skin Permeation of Haloperidol, *Chem Pharm Bull.* 49: 1395-400.
- Wijayakusuma, H., 2004, *Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing*, Puspa Swara, Anggota IKAPI, 2-16.
- Zubaidah, S., 2002, Efek Fraksi Air Infusa Daun Mimba (*Azadirachta Indica* JUSS) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan yang Dibeberi Glukosa, *Skripsi*, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

# LAMPIRAN



لَا إِلَهَ إِلَّا اللَّهُ مُحَمَّدٌ رَسُوْلُهُ

## Lampiran 1. Validasi metode

Tabel 1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Panjang Gelombang	Absorbansi
450	0,479
453	0,508
456	0,540
459	0,569
462	0,599
465	0,633
468	0,663
471	0,692
474	0,718
477	0,739
480	0,764
483	0,784
486	0,799
489	0,817
492	0,831
495	0,844
498	0,853
501	0,858
504	0,861
507	0,860
510	0,857
513	0,851
516	0,842
519	0,832
522	0,819
525	0,804
528	0,789
531	0,772
534	0,751
537	0,727
540	0,699
543	0,674
546	0,645
549	0,620



## Lampiran 1 (lanjutan)

Tabel 2. Penetapan waktu serapan optimum (*Operating Time*)

Waktu inkubasi (Menit)	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	Rata-rata
	Serapan	Serapan	Serapan	
1	0,757	0,895	0,901	0,851
2	0,837	0,899	0,902	0,879
5	0,996	0,838	0,900	0,911
10	0,919	0,832	0,910	0,887
20	0,912	0,824	0,898	0,878
30	0,828	0,817	0,885	0,843
40	1,043	0,814	0,881	0,913
60	0,966	0,806	0,877	0,883

Tabel 3. Nilai perolehan kembali (*recovery*)

Kadar sebenarnya	Absorbansi sampel	Kadar terukur (mg/dl)	Perolehan Kembali (%)	Kesalahan acak (%)
100 mg/dl	1,789	86,70	86,70	4,8
	1,736	78,40	78,40	
	1,817	91,04	91,04	
		Mean $\pm$ SE = 85,40 $\pm$ 4,11		

Perhitungan :

$$\text{Absorbansi serum + Kit} = 1,235$$

$$\text{Absorbansi glukosa standar 100 mg/dl + Kit} = 0,639$$

$$\text{Kadar terukur} = \frac{A \text{ sampel} - A (\text{serum} + \text{kit})}{A (\text{Glukosa standar} + \text{kit})} \times 100 \text{ mg/dl}$$

Keterangan A sampel = Absorbansi (serum + glukosa standar + Kit)

$$\text{Perolehan kembali} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100 \%$$

$$\text{Kesalahan acak} = \frac{\text{SD}}{\text{Perolehan kembali rata - rata}} \times 100 \%$$

## Lampiran 1 (lanjutan)

Tabel 4. persentase terdegradasi (%)

Waktu (menit)	Absorbansi		Kadar terukur (mg/dl)		Kadar terukur rata-rata (mg/dl)	Persen terdegradasi (%)
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi I	Replikasi II		
0	1,049	0,992	99,22	90,30	94,75	0 %
5	1,048	0,985	99,06	89,20	92,02	2,88 %
10	1,025	0,973	95,46	87,32	91,39	3,54 %
15	1,005	0,956	92,33	84,66	88,49	6,60 %
30	0,974	0,931	87,48	80,75	84,11	11,23 %
60	0,961	0,895	85,45	75,12	80,28	15,27 %
90	0,938	0,854	81,85	68,70	75,27	20,56 %
120	0,929	0,851	80,44	68,23	74,33	21,55 %
180	0,898	0,833	75,59	65,41	70,50	25,59 %
240	0,862	0,830	69,95	64,95	67,45	28,81 %

Perhitungan :

Absorbansi serum + Kit = 0,415

Absorbansi glukosa standar 100 mg/dl + Kit = 0,639

$$\text{Kadar terukur} = \frac{A \text{ sampel} - A (\text{serum} + \text{kit})}{A (\text{Glukosa standar} + \text{kit})} \times 100 \text{ mg/dl}$$

Keterangan: A sampel = Absorbansi (serum + glukosa standar + Kit)

$$\% \text{ terdegradasi} = \frac{\text{kadar awal (menit ke - 0)} - \text{Kadar selanjutnya (menit ke - n)}}{\text{Kadar awal (menit ke - 0)}} \times 100 \%$$

## Lampiran 2. Data Kadar Glukosa Darah pada Semua Kelompok Perlakuan

Tabel 1. Kelompok I : Kontrol Negatif ( Pemberian Na CMC 0,5% )

Waktu (menit)	No. Tikus						X ± SE
	1	2	3	4	5	6	
0	158,37	179,97	162,13	139,91	104,38	129,11	145,64 ± 10,99
15	211,11	252,43	191,55	117,68	195,62	152,58	186,83 ± 19,10
30	251,96	191,55	176,68	183,73	210,64	176,06	198,44 ± 11,90
60	187,48	187,48	169,17	129,73	203,60	181,85	176,55 ± 10,40
90	159,00	156,81	135,68	189,05	205,95	132,39	163,15 ± 11,92
120	150,86	232,39	118,15	166,04	185,45	133,96	164,48 ± 16,65
180	86,70	185,45	151,02	192,18	180,75	134,59	155,11 ± 16,40
240	83,57	171,67	133,65	176,06	228,64	132,24	154,30 ± 20,18

Tabel 2. Kelompok II : Kontrol Positif ( suspensi glibenklamid 0,45 mg/Kg BB)

Waktu (menit)	No. Tikus						X ± SE
	1	2	3	4	5	6	
0	136,47	163,23	118,00	181,23	129,58	171,37	149,98 ± 10,38
15	187,33	230,52	243,67	211,12	223,01	208,46	217,35 ± 7,99
30	196,56	180,91	215,19	163,23	208,61	187,49	192,00 ± 7,76
60	158,07	91,55	159,79	170,59	185,92	154,47	153,40 ± 13,22
90	100,63	133,03	129,11	150,08	151,96	154,62	136,57 ± 8,38
120	81,07	105,48	171,99	143,35	123,79	135,22	126,82 ± 12,84
180	96,87	79,35	117,53	98,44	89,36	97,81	96,56 ± 5,14
240	81,85	72,93	97,34	83,41	85,45	90,77	85,29 ± 3,38

Tabel 3. Kelompok III : Vitamin C 45 mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB

Waktu (menit)	No. Tikus						X ± SE
	1	2	3	4	5	6	
0	89,52	134,12	118,78	131,61	87,17	122,07	113,88 ± 8,41
15	165,73	157,12	125,98	138,03	186,70	207,36	163,48 ± 12,33
30	113,62	152,74	99,06	125,51	114,55	145,07	125,09 ± 8,34
60	90,61	113,77	62,13	126,45	94,99	77,15	94,18 ± 9,59
90	52,74	74,65	87,64	54,617	67,14	45,70	63,75 ± 6,41
120	61,82	67,76	64,01	74,34	40,53	51,33	59,96 ± 4,96
180	74,49	45,38	40,06	77,15	64,16	31,46	55,45 ± 7,80
240	50,39	56,96	44,44	90,45	51,17	51,49	57,49 ± 6,79

## Lampiran 2 (lanjutan)

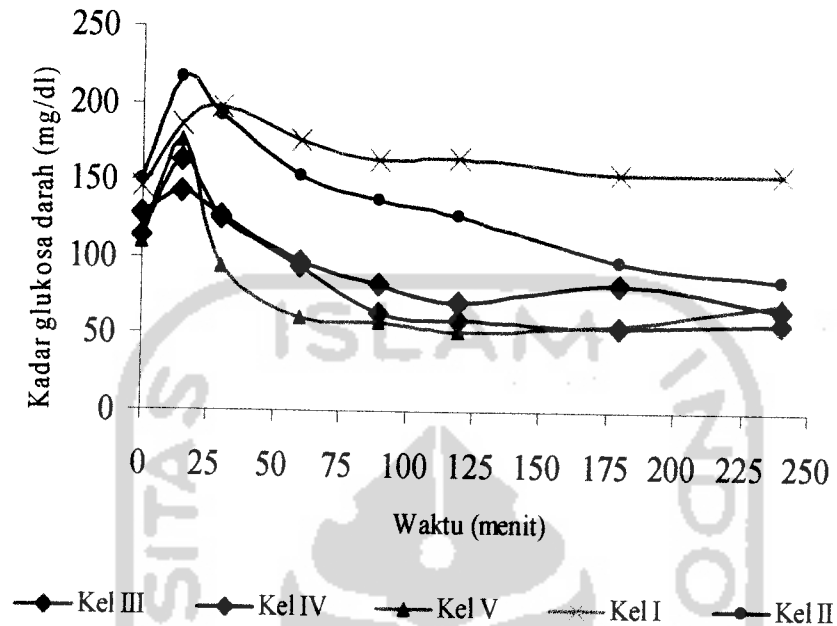
Tabel 4. Kelompok IV : Pemberian vitamin C sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB

Waktu (menit)	No. Tikus						X ± SE
	1	2	3	4	5	6	
0	162,13	143,35	102,03	121,75	114,87	124,57	128,12 ± 8,75
15	203,13	93,74	163,54	145,54	95,15	157,59	143,11 ± 17,30
30	166,04	113,30	86,85	141,63	86,54	168,23	127,10 ± 5,14
60	126,60	71,67	92,49	99,37	47,26	144,91	97,05 ± 14,51
90	69,64	73,55	105,48	83,26	68,70	97,81	83,07 ± 6,32
120	89,98	72,30	59,47	31,61	85,29	83,57	70,37 ± 8,96
180	81,69	115,65	70,89	72,93	80,00	69,64	81,79 ± 7,06
240	52,27	47,26	82,47	64,01	88,11	66,67	66,80 ± 6,79

Tabel 5. Kelompok V : Pemberian vitamin C sehari sekali selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB

Waktu (menit)	No. Tikus						X ± SE
	1	2	3	4	5	6	
0	112,68	105,32	125,04	92,18	98,91	127,23	110,22 ± 5,75
15	172,30	158,06	158,53	195,15	185,60	188,12	176,29 ± 6,44
30	96,87	82,63	137,56	69,95	98,12	80,60	94,29 ± 9,68
60	49,45	46,79	92,02	44,29	68,23	63,54	60,72 ± 7,38
90	46,48	44,29	66,82	102,35	42,72	42,10	57,46 ± 9,74
120	32,24	35,99	91,39	62,75	44,91	41,32	51,43 ± 9,09
180	46,17	38,19	63,22	33,02	76,68	79,97	56,21 ± 8,16
240	31,46	60,25	56,03	44,29	88,73	141,94	70,45 ± 16,29

Lampiran 3. Kurva kadar glukosa darah (mg/dl) terhadap waktu (menit)



Keterangan :

- Kelompok I : Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi CMC Na 0,5 %.
- Kelompok II : Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok III : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok IV : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
- Kelompok V : Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.

Lampiran 4. Nilai AUC<sub>0-240</sub> (menit.mg/dl) setelah perlakuan

No. Tikus	Harga AUC <sub>0-240</sub> (Menit. mg/dl)				
	I	II	III	IV	V
1	34915,49	55863,85	18777,00	24404,93	13651,41
2	46509,39	54368,55	19933,10	20997,65	13470,66
3	35597,42	71518,78	16119,72	20515,26	20762,91
4	40795,78	65354,46	22001,17	19480,05	15725,35
5	46792,25	65284,04	18104,46	18994,13	18346,24
6	34715,96	65673,71	16717,14	24303,99	19673,71

- Keterangan : I. Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi Na CMC 0,5 %  
 II. Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 5 mg/kg BB  
 III. Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.  
 IV. Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.  
 V. Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.

Lampiran 5. Analisis statistika nilai AUC<sub>0-240</sub> (menit.mg/dl)**NPar Tests****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Nilai AUC
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	25669,51
	Std. Deviation	9455,669
Most Extreme Differences	Absolute	,189
	Positive	,189
	Negative	-,101
Kolmogorov-Smirnov Z		1,037
Asymp. Sig. (2-tailed)		,232

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Lampiran 5 (lanjutan)  
**Oneway**

**Test of Homogeneity of Variances**

Nilai AUC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,236	4	25	,009

**ANOVA**

Nilai AUC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2,3E+09	4	569433687	45,17	,000
Within Groups	3,2E+08	25	12605832		
Total	2,6E+09	29			

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Nilai AUC  
 Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol negatif	Kontrol positif	8424,3683*	2049,86442	,003	2404,1802	14444,5565
	vit C 1 hari	21278,9483*	2049,86442	,000	15258,7602	27299,1365
	vit C 3 hari	18438,3783*	2049,86442	,000	12418,1902	24458,5665
	vit C 7 hari	22949,3333*	2049,86442	,000	16929,1452	28969,5215
Kontrol positif	Kontrol negatif	-8424,3683*	2049,86442	,003	-14444,5565	-2404,1802
	vit C 1 hari	12854,5800*	2049,86442	,000	6834,3919	18874,7681
	vit C 3 hari	10014,0100*	2049,86442	,000	3993,8219	16034,1981
	vit C 7 hari	14524,9650*	2049,86442	,000	8504,7769	20545,1531
vit C 1 hari	Kontrol negatif	-21278,9483*	2049,86442	,000	-27299,1365	-15258,7602
	Kontrol positif	-12854,5800*	2049,86442	,000	-18874,7681	-6834,3919
	vit C 3 hari	-2840,5700	2049,86442	,642	-8860,7581	3179,6181
	vit C 7 hari	1670,3850	2049,86442	,924	-4349,8031	7690,5731
vit C 3 hari	Kontrol negatif	-18438,3783*	2049,86442	,000	-24458,5665	-12418,1902
	Kontrol positif	-10014,0100*	2049,86442	,000	-16034,1981	-3993,8219
	vit C 1 hari	2840,5700	2049,86442	,642	-3179,6181	8860,7581
	vit C 7 hari	4510,9550	2049,86442	,212	-1509,2331	10531,1431
vit C 7 hari	Kontrol negatif	-22949,3333*	2049,86442	,000	-28969,5215	-16929,1452
	Kontrol positif	-14524,9650*	2049,86442	,000	-20545,1531	-8504,7769
	vit C 1 hari	-1670,3850	2049,86442	,924	-7690,5731	4349,8031
	vit C 3 hari	-4510,9550	2049,86442	,212	-10531,1431	1509,2331

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## Lampiran 5 (lanjutan)

**Homogeneous Subsets****Nilai AUC**Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok Perlakuan	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
vit C 7 hari	6	16938,4		
vit C 1 hari	6	18608,8		
vit C 3 hari	6	21449,3		
Kontrol positif	6		31463,3	
Kontrol negatif	6			39887,7
Sig.		,212	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

## Lampiran 6. Daya hipoglikemia setelah perlakuan vitamin C 45 mg/Kg BB dibandingkan kontrol negatif

Kelompok Perlakuan			
II	III	IV	V
29,97	52,93	38,82	65,78
31,85	50,03	47,36	66,23
10,35	59,59	48,57	47,95
18,07	44,84	51,16	60,58
18,16	54,61	52,38	54,01
18,32	58,09	39,07	50,68

- Keterangan :
- I. Kontrol Negatif, diberi perlakuan suspensi Na CMC 0,5 %
  - II. Kontrol Positif, diberi perlakuan suspensi glibenklamid dosis 5 mg/kg BB
  - III. Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 1 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
  - IV. Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali selama 3 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.
  - V. Perlakuan vitamin C dosis 45mg/Kg BB sehari sekali mg selama 7 hari dan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB.



## Lampiran 7. Analisisi statistik daya hipoglikemia

## NPar Tests

## Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Daya Hipoglikemik (%)	24	44,55833	15,809273	10,350	66,230

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Daya Hipoglikemik (%)
N		24
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	44,55833
	Std. Deviation	15,809273
Most Extreme Differences	Absolute	,195
	Positive	,118
	Negative	-,195
Kolmogorov-Smirnov Z		,957
Asymp. Sig. (2-tailed)		,319

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Oneway

## Descriptives

	Daya Hipoglikemik (%)							
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
POSITIF	6	21,1200	8,189657	3,343413	12,52548	29,71452	10,350	31,850
1HARI	6	53,3483	5,415010	2,210669	47,66563	59,03104	44,840	59,590
3HARI	6	46,2267	5,916985	2,415599	40,01717	52,43616	38,820	52,380
7HARI	6	57,5383	7,799281	3,184043	49,35349	65,72318	47,950	66,230
Total	24	44,5583	15,809273	3,227054	37,88266	51,23400	10,350	66,230

## Lampiran 7 (lanjutan)

## Test of Homogeneity of Variances

Daya Hipoglikemik (%)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,973	3	20	,425

## ANOVA

Daya Hipoglikemik (%)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4787,300	3	1595,767	33,205	,000
Within Groups	961,161	20	48,058		
Total	5748,461	23			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Daya Hipoglikemik (%)

Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
POSITIF	1 HARI	-32,22833*	4,00242	,000	-43,43085	-21,02582
	3 HARI	-25,10667*	4,00242	,000	-36,30918	-13,90415
	7 HARI	-36,41833*	4,00242	,000	-47,62085	-25,21582
1 HARI	POSITIF	32,22833*	4,00242	,000	21,02582	43,43085
	3 HARI	7,12167	4,00242	,312	-4,08085	18,32418
	7 HARI	-4,19000	4,00242	,725	-15,39252	7,01252
3 HARI	POSITIF	25,10667*	4,00242	,000	13,90415	36,30918
	1 HARI	-7,12167	4,00242	,312	-18,32418	4,08085
	7 HARI	-11,31167*	4,00242	,047	-22,51418	-,10915
7HARI	POSITIF	36,41833*	4,00242	,000	25,21582	47,62085
	1 HARI	4,19000	4,00242	,725	-7,01252	15,39252
	3 HARI	11,31167*	4,00242	,047	-,10915	22,51418

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 7 (lanjutan)

## Homogeneous Subsets

### Daya Hipoglikemik (%)

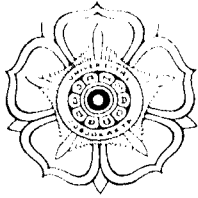
Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok Perlakuan	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
POSITIF	6	21,12000		
3HARI	6		46,22667	
1HARI	6		53,34833	53,34833
7HARI	6			57,53833
Sig.		1,000	,312	,725

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.





Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik  
Fakultas Farmasi  
Universitas Gadjah Mada  
Sekip Utara Yogyakarta 55281 Telp. (0274) 902660 Fax (0274) 543120

**SURAT KETERANGAN**  
Nomor : FA/FFK/ 009 /Kandang/V/2005

Yang bertanda tangan di bawah ini Kepala Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM menerangkan bahwa :

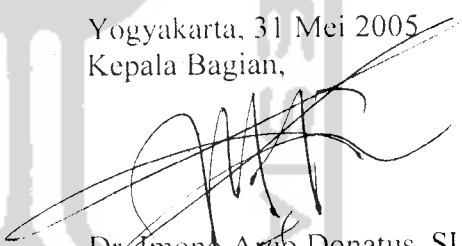
Nama : Lokiyowati  
No. Mhs : 01613220  
Institusi : Fak. MIPA UII

Telah melakukan pembelian tikus galur Sprague Dawley jenis kelamin jantan umur 2-3 bulan sebanyak 30 ekor dalam keadaan sehat. Tikus tersebut digunakan untuk penelitian tugas akhir Skripsi.

Pembelian dilakukan pada tanggal 24 September 2004 s/d 19 April 2005.

Demikian, semoga surat keterangan ini dapat digunakan sebaik-baiknya.

Yogyakarta, 31 Mei 2005  
Kepala Bagian,



Dr. Amono Argo Donatus, SU., Apt.  
NIP. 130 784 91