

Januari 2006

ISSN : 1410 – 315
Volume 3 Nomor 1

Jurnal Penelitian Sain dan Teknologi

Logika

LOGIKA	Vol. 3	No. 01	Hlm. 01-82	Yogyakarta Januari 2006	ISSN 1410-315
--------	--------	--------	------------	----------------------------	------------------

JURNAL PENELITIAN

Logika

Logiko, Hipotetiko, Verifikasi

ISSN: 1410 – 2315

Terbit dua kali setahun berisi tulisan ilmiah hasil penelitian di
bidang sains dan teknologi

Ketua Penyunting
Ruzardi

Wakil Ketua Penyunting
Dradjat Suhardjo

Penyunting Pelaksana
Fajriyanto
Muhammad Arief

Penyunting Ahli
Widodo
Wiryono Rahardjo
Khairul Saleh
Rusdi Lamsudin
Khairil Anwar
Sarwidi

Pelaksana Tata Usaha
Sumardi Sumarno
Desi Wulandari
Suhamo
Winama

Alamat Redaksi: Lembaga Penelitian UII, Jl. Kaliurang Km 14,5 Yogyakarta,
telp. (0274) 896448, 081 5680 6161 Yogyakarta, E-mail: penelitian@uii.ac.id.

Jurnal Penelitian LOGIKA diterbitkan oleh Lembaga Penelitian UII Yogyakarta

Redaksi menerima sumbangan tulisan hasil penelitian yang belum pernah
diterbitkan oleh media cetak lain. Naskah diketik spasi rangkap pada kertas
kuarto. panjang 10-15 halaman sebanyak 2 eksemplar, serta dalam bentuk disket.
Naskah yang masuk dievaluasi oleh Penyunting. Penyunting dapat mengoreksi
seperlunya tanpa mengubah isi.

JURNAL PENELITIAN

Logika

Jurnal Penelitian Sain dan Teknologi

Volume 3, Nomor 1. Januari 2006

Dartar Isi	1
Editorial ..	2
Trace Element Factor In Endemic Goitre Area Near Merapi Volcano Wisjachudin, Isviani G. S., Dioko Sardjono, KrisTri Basuk Trisnowo, L. E. J.	3
Pengembangan Indikator Efisiensi Pengelolaan Obat di Farmasi Rumah Sakit Dwi Pudjjaningsih dan Budiono Santoso	16
Efek Lama Pemberian Vitamin C Dosis Tinggi Terhadap Aktivitas Hipoglikemia Glibenklamida Pada Tikus Endang Darmawan	26
Analisa Perbedaan Kekuatan Benang Pc Ne 1 45 (Campuran Pe 65% Cotton 35%) antara Hasil Proses Mesin Jet Spinner dengan Hasil Proses Ring Spinning Sutarno	38
Pengaruh Respon Atas Zat-zat Kimia dan Sumber Stres Lain terhadap Kinerja Karyawan Industri Kimia Tekstil (Batik) DI Yogyakarta Abdul Malik Khalik, Sutarno, dan Fuad Nashori	47
Pemeriksaan Retikulosit Metode Manual pada pengamatan per 1000 Eritrosit dan per 500 Eritrosit Dibanding Metode Automatik Linda Rosita, Utami Mulyaningrum	56
Persepsi Rasa Aman Dan Nyaman Perempuan Dalam Beraktivitas sebagai Dasar Perancangan Ruang Publik Terminal (Studi Kasus Terminal Jombor Yogyakarta) Rini Darmawati, Endy Marlina, dan Saru Arifin	68

Efek Lama Pemberian Vitamin C Dosis Tinggi terhadap Aktivitas Hipoglikemia Glibenklamida pada Tikus

Endang Darmawan, S.Si., M.Si.
Jurusan Farmasi Fakultas MIPA
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Abstract

An investigation has been done to study the effect of long-term oral doses vitamin c 100 mg/kgBW pretreatment on hypoglycemic effect of glibenclamide in sprague-dawley rat. The research was purely one-way completely random experimental design. The subject were 30 rat divided to 5 groups, 1st group administered using CMC Na 0,5 %. 2nd using glibenclamide 0,45 mg/Kg BW, 3rd using vitamin C 100 mg/kgBW once time in day for 1 day and glibenclamide 100 mg/kgBW, 4th group using vitamin C 100 mg/kg BW once time in day for 3 dole glibenclamide 100 mg/kgBW, and 5th group administered vitamin mg/kgBW once time in day for 7 days and glibenclamide 100 mg/kgBW. Before administered by glibenclamide the subject was fasted during 18 hours. The hypoglycemic effect of glibenclamide after conco minmitant vitamin C 100 mg/kgB1 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 BB days once time day for 1, 3, and 7 was increasing hipoglychemic effect of glibenclamide. This was indicated by decreasing of AUC 0-240 (Area Under Curve) and increasing the percentage of hipoglychemic potency ($p < 0,05$). Based on this result could concluded that longer pretreatment vitamin C 100 mg/kg BW could increase hypoglycemic effect of glibenclamide significantly ($p < 0,05$).

Key-words: *Vitamin C, glibenclamide, hipoglychemic activity*

Latar Belakang Masalah

Diabetes mellitus merupakan masalah yang penting di dunia dan diperkirakan jumlah penderita diabetes 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 mellitus biasanya didasarkan dengan cara diet dengan pembatasan kalori, olahraga, dan terapi dengan obat-obatan untuk terapi simptomatik. Terapi pada penderita diabetes mellitus tipe 1 yaitu dengan suplai insulin untuk menjaga kelangsungan hidupnya. Sedangkan terapi pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yaitu dengan terapi obat oral. Obat tersebut seperti turunan sulfonilurea (glibenklamida, glipizid, klorpropamid) (Ferner et al. 1987. Tuomehlito et al., 2001, Shank et al., 1995).

Glibenklamid merupakan obat diabetes mellitus oral golongan sulfonilurea generasi kedua. Glibenklamida dieliminasi oleh organ eliminasi secara lambat (rasio ekstraksinya rendah, 0.20). Sehingga cenderung mudah mengalami antaraksi dengan senyawa penginduksi enzim. Adanya antar aksi ini menyebabkan kadar obat di dalam darah menjadi lebih kecil lebih lanjut akan mengurangi aksi farmakologinya (Ritchel. 1992; Ferner et al., 1987)

Di lain pihak adanya anggapan bahwa bahan makanan atau food supplement aman bagi pemakainya dalam hal penggunaan secara bersamaan. Namun, sifat aman ini tidak berarti food supplement tidak dapat mempengaruhi obat lain, lebih lanjut juga untuk 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. Pengaruh vitamin C terhadap daya hipoglikemik, glibenklamida belum pernah dilaporkan (Vaddi et al., 2001).

Berdasarkan pertimbangan di atas maka dilakukan penelitian untuk mempelajari pengaruh lama pemberian praperlakuan vitamin C terhadap daya hipoglikemik glibenklamida pada tikus. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menerangkan perubahan aktivitas hipoglikemia glibenklamida akibat lamanya konsumsi vitamin C dosis tinggi dan memberikan informasi yang bermanfaat untuk pemakaian pada manusia.

Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh lama pemberian vitamin c dosis tinggi terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada tikus?
2. Apakah semakin lama pemberian vitamin c dosis tinggi sebanding dengan perubahan aktivitas glibenklamida.

Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh lama pemberian vitamin c dosis tinggi terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada tikus.
2. Untuk membandingkan lama pemberian vitamin c dosis tinggi terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada tikus dengan perubahan aktivitas glibenklamida.

Manfaat Penelitian

1. Memberikan gambaran tentang pengaruh lama pemberian vitamin c dosis tinggi terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida.
2. Menjelaskan adanya interaksi obat antara lama pemberian obat (vitamin c) dosis tinggi terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada pemberian pada manusia

Tinjauan Pustaka

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus merupakan masalah yang umum dan berkembang dengan peserta seiring dengan kemajuan teknologi di negara maju dan negara berkembang. Hypoglycemia kronik, diabetes mellitus sering dihubungkan dengan kerusakan secara berlanjut karena menurunnya fungsi dari organ terutama ginjal, mata, syaraf, hati, jantung dan pembuluh darah (Proks, et.al 2002)

Pertama kali klasifikasi diabetes dipublikasikan oleh National Diabetes Data Group (NDDG) tahun 1970 dan World Health Organisation (WHO) Expert Committion on DIabeters Mellitus pada tahun 1980. Kedua organisasi ini mengelompokkan diabetes mellitus menjadi 2 tipe besar yaitu

1. Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM, diabetes tipe 1)
2. Non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM, diabetes tipe 2)

Klasifikasi IDDM NIDDM ini secara terminology sering membingungkan orang karena berdasarkan tipe pengobatan secara farmakologi The American Diabetes Association (ADA) pada tahun 1997 (Anonim, 1997) dan WHO Consultation pada tahun 1998 (ALberth & Zimmet, 1998) mengajukan usulan perubahan dan klasifikasi NDDG/WHO 1979/1980 menjadi berikut 1) variasi dari tipe diabetes mellitus didefinisikan berdasarkan pada etiologic penyakitnya, 2) istilah diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 tetap (menggunakan angka Arabic tidak angka romawi) dan istilah IDDM and NIDDM dihapuskan 3) Berdasarkan etiologic penyakitnya maka klasifikasinya menjadi :

1. Diabetes mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 ini dicirikan dengan adanya destruksi dari sel- β yang: (i) disebabkan suatu proses autoimmune, contoh immune mediated type 1 atau (ii) etiologinya belum begitu diketahui secara pasti, contoh idiopathic type 1. Sebagai penanda untuk diabetes tipe 1 yang diperantarai oleh sistem imun (type 1 immune-mediated diabetes) meliputi autoantibodi pada islet cell (ICAs), insulin(IAAs), glutamic acid decarboxylase (GAD), and Tyrosin phosphatases IA-2 dan IA-2b. Pada orang Europoids, mayoritas dari diabetes adalah karena immune-mediated. Diabete mellitus tipe 1 idiopathic lebih terjadi pada orang Africa dan Asia (Thai et al., 1997).

2. Diabetes tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 dicirikan dengan gangguan aksi dan insulin, salah satunya biasanya dominan terhadap yang lain. Diabetes tipe 2 merupakan bentuk diabetes yang paling umum terjadi. Sering diabetes tipe 2 berhubungan erat dengan predisposisi familial dan genetik. Pada orang Asia, prevalensi pada dewasa di atas umur 30 tahun sekitar 12.0%. Diestimasikan lebih 90% penderita diabetes adalah diabetes tipe 2 (Thai et al. 1990 1993: Thai & Emmanuel, 1996). Pasien akan mengalami gangguan komplikasi pada tingkat makrovascular dan mikrovascular. Pasien diabetes tipe 2 ini membutuhkan insulin pada keadaan tertentu pada pengobatan diabet (Thai & Emmanuel, 1996).

3. Gestational Diabetes (GDM)

Diabetes gestasional (GDM) dapat didefinisikan sebagai derajat intoleransi glukosa dengan onset atau diketahui selama masa kehamilan (pregnancy). Diabetes tipe ini berlanjut pada masa setelah kehamilan (melahirkan).

4. Diabetes Tipe lain (Other Specific Types).

Diabetes tipe ini relatif tidak diketahui penyebab. Kemungkinan dan disebabkan oleh faktor yang spesifik yaitu secara genetic dan atau karena drug related problem (akibat penggunaan obat).

5. Terapi diabetes mellitus

Sasaran utama dari terapi diabetes adalah untuk menjaga agar kadar glukosa darah dan kualitas hidup pasien berjalan normal. Selain itu, diabetes tipe 2 merupakan penyakit yang progresif dimana fungsi sel beta telah menurun (Braira, 1995; Anonim, 1998).

Obat antihiperqlikemik oral yang disetujui digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2 adalah golongan sulfonilurea, biguanida dan alfa-glukosidase inhibitor. Sulfonilurea (*glibenklamida*, *chlorpropamide*, *glibenclamide*, *glipizide*, *gliclazide*, *glimepiride*) menstimulasi pelepasan insulin di pankreas. Biguanida (*metformin*) menurunkan pelepasan glukosa dari hati, meningkatkan serapan glukosa jaringan dan menghambat absorpsi glukosa oleh *alpha-glucosidase inhibitors* (*acarbose*, *miglitol*) memperlambat absorpsi dari polisakarida dan sukrosa di gastrointestinal. Sulfonilurea meningkatkan resiko hipoglikemik, tetapi efek samping ini tidak dominan dibandingkan metformin atau *alpha-glucosidase inhibitors*. Kecuali bila sulfonilurea dikombinasikan dengan insulin atau kombinasi dengan sulfonilurea lainnya (Drexler & Robertson, 2001. Sinha & Natrass, 2001).

Glibenklamida

Tidak seperti klorpropamida, glibenklamida memiliki efek diuresis yang lebih lemah (Nataas & Nesthus, 1987). Efek terhadap mata pada pasien yang non-insulindependent diabetes mellitus berupa myopia dua hari setelah pemberian glibenklamida 10 mg perhari. Selain itu terjadi kesulitan resolusi secara visual akibat penghentian pemakaian glibenklamida setelah beberapa hari (Teller, 1989). Pada hati mengakibatkan kolestasis, gangguan kulit (Wongpaitoon, 1981) dan hepatitis (Goodman, 1997). Glibenklamida adalah obat hipoglikemik turunan sulfonilurea yang beraksi menstimulasi pelepasan insulin dari sel beta pada pulau langernans pankreas, penurunan level glukagon serum, dan meningkatkan ikatan insulin dengan sel target (Coppack, 1990; Varma et al., 1992). Dari yang tergolong beraksi lebih cepat dibandingkan dengan turunan yang lainnya (Sullivan & Cashman 1970, Tuomehlito et al., 2001.)

Absorpsinya cepat Kadar puncak dicapai pada 3 sampai 5 jam setelah pemberian (Chalk et al., 1986). Efek farmakologinya 4 sampai 14 jam dengan minimum efektif konsentrasi adalah 80 - 240 ug/mL darah. Ikatan obat dengan protein sangat tinggi yaitu 90%. Waktu paro eliminasinya 4,5 - 65,6 jam Adapun metabolisme glibenklamida melalui system enzim MFO yang menghasilkan 2 metabolit yaitu hidroksimetil glibenklamida dan karboksi glibenklamida. Pemberian glibenklamida yang berlebihan justru akan menyebabkan toksisitas berupa pegal, lemah, lesu (Shank et al., 1995; Proks, et al., 2002).

Vitamin c

Vitamin c berfungsi sebagai pembangkit sistem imun dan oleh karena itu biasanya vitamin C digunakan sebagai penangkap radikal bebas. Karena fungsinya itu, vitamin c sering digunakan sebagai alat pencegah dari penyakit, mulai dari simptomatik sampai penyakit ganas seperti kanker (Kronhausen & Kronhausen, 1989; Gaby & Singh, 1991). Vitamin c berfungsi terutama penyusun utama collagen, yang bertugas membentuk ikatan antara sel dan antar jaringan. Juga vitamin c bertindak sebagai penghambat sekresi prostaglandin (Kronhausen & Kronhausen, 1989). Vitamin C dibutuhkan untuk mengekspor molekul procollagen ke luar sel

(Kronhausen & Kronhausen, 1989). Bila terjadi defisiensi terjadinya scurvy (ditandai oleh gum disease), nyeri pada otot, lesi pada kulit, fatigo dan perdarahan, maka kebutuhan minimum vitamin adalah 10 miligram (dewasa) perhari (Gaby & Singh, 1991).

Vitamin C menurunkan kadar puncak maksimum (Cmaks) propranolol 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 detoksikasi obat seperti sitakrom b5 (Khanduia et al., 1986). Tetapi juga meningkatkan penetrasi penisilin pada data eksperimental (Bednova et al., 1989). Juga dapat meningkatkan fluk haloperidol pada absorpsi kulit (Vaddi et al., 2001).

Landasan Teori

Diabetes melitus merupakan penyakit peningkatan kadar gula darah karena kurangnya produksi dan reseptor dari insulin. Obat untuk diabetes mellitus salah satunya adalah turunan sulfoniurea yaitu glibenklamida. Glibenklamida memiliki harga t_{1/2} eliminasi 10 jam eliminasinya melalui jalur bilier (50%) dan jalur renal (50%) sehingga ketersediaannya di dalam radah menjadi rendah. Oleh karena itu kadar dan aktivitas dari glibenklamida akan sangat bergantung kecepatan aliran darah dan adanya induktor dan inhibitor enzim. Dilain pihak vitamin C dilaporkan bersifat sebagai induktor enzim pada dosis rendah dan sebagai inhibitor pada dosis tinggi untuk obat propranolol. Adanya sifat yang khas dari vitamin C ini, jika diberikan bersamaan dan sela waktu dengan obat yang memiliki rasio ekstraksi tinggi (glibenklamida), akan mempengaruhi kadar dan lebih lanjuta aktivitasnya. Penelitian tentang pengaruh lama pemberian vitamin C dosis tinggi belum pernah dilakukan, sehingga menarik untuk dilakukan penelitian. Hasil menjelaskan perubahan aktivitas glibenklamida akibat lama pemberian vitamin C dosis tinggi.

Metode Penelitian Alat

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah holder tikus, spektro (Genesis 10), neraca analitik, pipet mikro, pisau steril, stopwatch, vortex alat gelas, sentrifus

Bahan

Subjek uji tikus jantan galur SD umur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 g. Bahan-bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah glibenklamida, p.a (Sigma, USA), CMC (Daici, Korea), buffer sitrat 0,1 M pH 4,5, Na sitrat (E.Merck, Germany), glukosa (E. Merck, Germany), 2 M NaOH (E Merck, Germany), pereaksi Glucose Oxidase-Phen-aminoantipyrin (GOD-PAP) untuk analisa glukosa(Sigma, Germany).

Cara Penelitian

Rancangan Penelitian

1. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian acak lengkap pola searah. Sebanyak 30 ekor tikus jantan dibagi menjadi 5 kelompok (kontrol dan perlakuan). Setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Subjek uji dipuasakan (18 jam) terlebih dahulu sebelum pemberian glibenklamida. Kelompok 1 hewan uji diberi larutan

CMC Na 0.5% secara oral. Kelompok 2 diberi hewan uji diberi larutan CMC Na 0.5% secara oral. Kelompok 3 diberi vitamin C 100 mg/kgBB secara oral selama 1 hari tiap 24 jam. Kelompok 4 diberi vitamin C 100 mg/KgBB secara oral selama 3 hari tiap 24 jam. Kelompok 5 diberi vitamin C 100 mg/kgBB secara oral selama 7 hari tiap 24 jam. Kemudian kepada kelompok 2, 3, 4 dan 5 diberi suspensi glibenklamida 100 mg/kgBB dalam CMC Na 0.5% secara oral, dosis tunggal. Kelima kelompok mendapat pembebanan glukosa dengan pemberian larutan glukosa 50% dosis 1.75 gram/kgBB pada menit 60 setelah pemberian glibenklamida. Darah dicuplik melalui vena lateralis ekor pada menit ke 0,15,30,60,120,150,180 dan 240 dan dianalisis untuk penetapan kadar glibenklamida dan kadar glukosa darah secara enzimatik

2. Penetapan kadar gula darah (metode enzimatik GOD-PAP) .

Sebanyak manar 150-200 uL darah hasil cuplikan di dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Serum diambil sebanyak 10 uL untuk keperluan analisis kadar gula darah. Kepada serum ditambahkan 1.0 mL pereaksi GOD-PAP dan selanjutnya dilakukan sebagai berikut.

Serum darah	Sampel	Standar	Blangko
Larutan glukosa	10 uL	-	-
Larutan perekasi	1.0 mL	10 uL	-
		1.0 mL	1.0 mL

Larutan tersebut kemudian diinkubasi 28 °C selama 10 menit. Serapan dibaca secara spektrofotometri pada panjang gelombang 500 nm.

Analisa Data dan Statistika

Data aktivitas hipoglikemia (persen perubahan gula darah) dihitung dengan mengurangi dari kadar gula darah mula-mula. Perbedaan yang bermakna aktivitas hipoglikemia antara kelompok yang diperoleh dibandingkan menggunakan uji Student-t(95%).

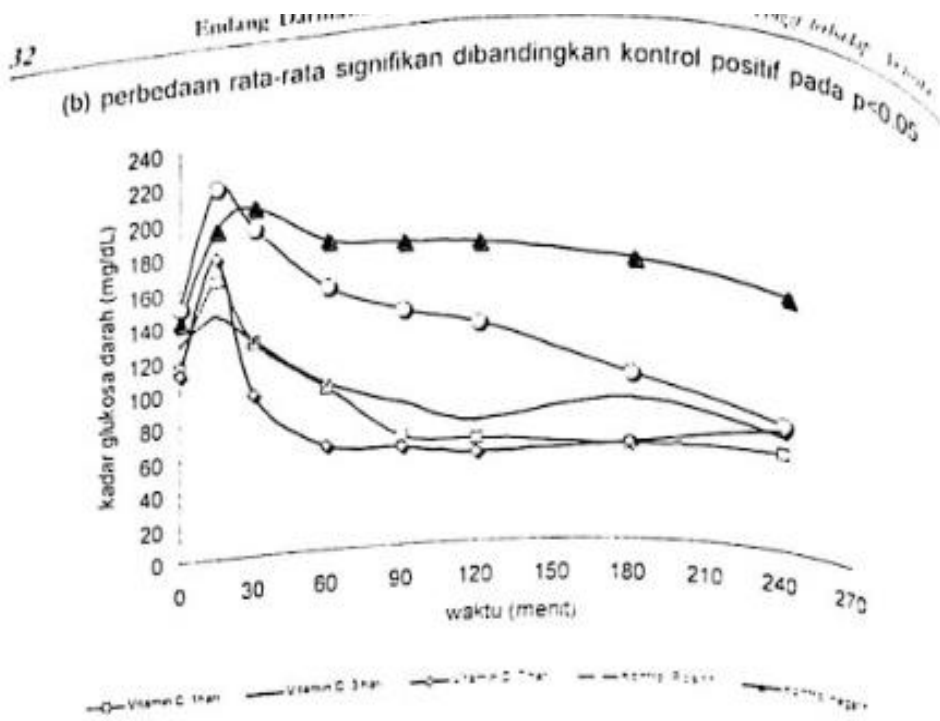
Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pengaruh lama pemberian Vitamin C dosis tinggi terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada tikus dapat dilihat seperti tabel I dan gambar 1 di bawah ini.

Tabel 1.
 Nilai AUC setelah perlakuan vitamin C selama 7 hari terhadap aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada tikus

Kelompok	N	AUC	SEM
Kontrol negatif	6	41.270,87	2027,74
Kontrol positif	6	31.117,07*	1345,60
Vitamin c selama 1 hari	6	18.608,76 ^{ab}	881,64
Vitamin c selama 3 hari	6	21.449,33 ^{bc}	963,80
Vitamin c selama 7 hari	6	19.938,38 ^c	1019,20

(a) perbedaan rata-rata signifikan dibandingkan kontrol negatif pada p<0.05



Gambar 1.
Grafik hubungan kadar gula darah terhadap waktu pada kelompok perlakuan

Table 2.
Aktivitas Penurunan Kadar gula darah dibandingkan dengan kontrol Negatif

Kelompok	N	% penurunan	SEM
kontrol positif	6	-24.60	3.25
Vitamin c 1 hari	6	-54.91 ^z	2.14
Vitamin c 3 hari	6	-48.03 ^z	2.34
Vitamin c 7 hari	6	-58.96 ^z	3.08

(c) perbedaan rata-rata signifikan pada $p < 0.05$ dibandingkan kontrol positif.

Data tabel I, II, dan Gambar 1 terlihat pemberian vitamin c dosis 100 mg/KgBB selama 1, 3 dan 7 hari memperlihatkan bahwa telah terjadi penurunan kadar glukosa darah dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif. Kemudian pengaruh pemberian vitamin c 1.3 dan 7 hari dapat dilihat dengan nilai AUC yang semakin kecil karena perlakuan vitamin c. Bila dibandingkan nilai auc dari kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif terlihat bahwa pemebrian vitamin c dosis tinggi selama 1.3 dan 7 hari itu secara statistika akan terlihat perbedaan.

Meningkatnya efek hipoglikemik dari glibenklamida setelah perlakuan vitamin C selama 1. 3. dan 7 hari kemungkinan disebabkan oleh hal hal berikut ini. Kemungkinan Pertama, Interaksi bisa terjadi pada fase absorpsi Pada fase ini vita-

min c dapat meningkatkan kadar glibenklamida di dalam darah. Peningkatan ini akan menyebabkan aktivitas penurun glukosa darah glibenklamida meningkat tajam. Hal ini didukung 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 fluk haloperidol meningkat di dalam darah yang diaplikasikan lewat kulit (Vaddi et al, 2001).

Kedua, sifat dari 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). 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) di saluran cerna dan jaringan.

Klirens hepatic merupakan fungsi dari aliran darah ke hepar (Q) dan ratio ekstraksi (E) yang dapat digambarkan dengan persamaan berikut.

$$Cl = Q \cdot E$$

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

Ketiga vitamin c dapat meningkatkan kecepatan aliran darah. Hal ini didukung Jialal, et al. (1990) bahwa vitamin c dapat mencegah aterosierosis dan iskemik sehingga dapat meningkatkan kerja sistem vaskuler. Selain itu vitamin c juga dapat memperbaiki sistem vaskuler di sistem syaraf sebagai neurotropik yang dikombinasikan dengan vitamin E, dan B kompleks (Jialal, et al., 1990; Darmawan, 2004).

Keempat, vitamin c merupakan sebagai antioksidan yang dapat mencegah terjadinya oksidasi lebih lanjut dari glibenklamida, sehingga kadar glibenklamida sedikit yang dirubah menjadi metabolit yang tidak aktif (Carr & Frei, 1999; Wen et al. 1997; Harats et al., 1993. Rifici & Khachadurian. 1993. Alessio et al. 1997).

Berdasarkan keempat kemungkinan tersebut diatas, maka kemungkinan besar disebabkan karena sifat vitamin c yang berubah sebagai inhibitor pada dosis tinggi. Hal ini ditunjukkan karena vitamin C meningkatkan penetrasi penisilin pada data eksperimental (Beunova et al. 1969). Juga dapat meningkatkan fluk haloperidol pada absorpsi kulit (Vaddi et al. 2001). Jadi bisa dikatakan bahwa pemberian dalam jangka lama mempengaruhi aktivitas hipoglikemia glibenklamida pada tikus

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa Lama perlakuan pemberian vitamin C dosis tinggi meningkatkan aktivitas hipoglikemia glibenklamida. Hal ini terlihat pada penurunan AUC dan aktivitas penurunan kadar gula darah yang lebih rendah dibandingkan kontrol positif yaitu glibenklamida dosis 5 mg/Kg BB: po. ($p < 0,05$). Semakin lama perlakuan pemberian vitamin C dosis tinggi tidak meningkatkan aktivitas hipoglikemia glibenklamida ($p > 0,05$).

Saran

Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh variasi dosis yang lebih sehingga dapat diketahui kisaran vitamin c bersifat induktor enzim.

Daftar Pustaka

- Abraira C. Colwell JA, Nuttall FQ. 1995 Study on glycaemic control and complications in type II diabetes (VACSDM) Results of the feasibility trial Veterans Affairs Co-operative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 18 1113-23
- Alberti KGMM. Zimmet PZ 1998. Definition, diagnosis and classification of Mellitus and its complications Par: Diagnosis and classifications of diabetes mellitus WHO Consultation Diabetic Me 15 532-53
- Alessio, H. M., Goldfarb. A.H., and Cao, G., 1997, Exerciseinduced oxidative stress before and after vitamin C supplementation. *Int. J. Sport Nutr.*, 7. 1.
- Anonim. 1993 Ministry of Health, Singapore Research and Evaluation Departement Highlights of main survey findings. National health ourvey 1992. Singapo Ministry of Health, p. 1-32.
- Anonim. 1997. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Cilasification ca: or oi Diabetes M.tellitus Diabeiss Care 20 (7). 1183-97.
- Anonim. 1998. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventions ment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPD *Lancet*, 352:837-53.
- Anonim, 1999. National Medical Research Council, clinical practice guideline diabetes Mellitus, Ministry of Health, Singapore
- Bednova VN. Rotanov SV. Navolotskaia TI, Milonova TI, Orlina EA. The effect of nicotinamide and nicotinic and ascorbic acids on the penicillin concentrati the blood serum and tissues of rabbits (Article in Russian). *Vestn De l'enerol* 1989. (12) 20-3
- Chalk, J. 8 Patterson. M. Smith MI and M J Ladie, i Goo, Correlations between in vitro dissolution. In vivo bioavailability and hypoglycemic effect of oral glibenklamide E.. *Dhaman* 31 177-182
- Cooper JW, 2001. Oral Therapy for Management of Diabetes Mellitus in the Elderly *ASCP*, 10.41.412
- Coppack SW 1990 Pharmacokine:c and Pharmacodynamic studies ol gibencantida in non-insulin dependentdiabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*, 29. 673-84

- Darmawan E, 2004. Pengaruh Ekstrak Etanol Ekstrak Torrfikasi dan Minyak atsini terhadap kadar lipid pada darah tikus dan Hispatologi hati dari aorta tikus yang diberi pakan berlemak babi. Tesis. Universitas gajah mada, Yogyakarta
- Drexien.AJ Robertson C. 2001 Type 2 diabetes how new insights new drugs are changing clinical practice *Genetics* 56 20 33
- Ferrer RCm Chaplin S. 1987. The Relationship between the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effect of Oral Hypoglycaemic Drugs *Chn Pharmacokin* 12 379 401
- Gaby SK & Singh VN. 1991. "Vitamin C." - Vitamin Intake and Health A Scientific Review, S. K Gaby A. Bendich, V Singh and L Machin (eds) Marcel Dekker NY 1991 p 103-1043
- Garg K. Khanna SK. Das M. Singh GB. 1992. Effect of extraneous supplementa of ascorbic acid on the bio-disposition of benzathrone in quinea pig *Food Toricol* 30 967-71
- Goodmar. 1997, RC Glyburide induced hepatitis. *Ann Intern vied* 105 53.
- Gonzalez JP, Valdivieso A, Calvo R. Rodriguez-Sasiain JM. Jimenez R, Aguirre du Souich P, 1995, Innuece of vitamin C on the absorption and first pass metabolism of propranolol *Eur J Clin Pharmacol* 4813-4) 295
- Haenen, B, Rom Rompelberg C, Van Twillert K. Hamzink M. Dormans J. Van Eijkeren, 2002 Utility Of Rat Liver Slices to Estimate Hepatic Clearance for applica ion in Physiologically Based Pharmacokinetics Modeling: A Study with glibenklamidae, A Compound With Low Extraction ration efficiency, *Drug Metal Dispos.* 30 307-313
- Harats. D Chevion. S.. Nahir, M., Norman, Y., Sagee. O.. and Berry. E.M. (1996) Citrus freut supplementation reduces lipoprotein oxidation in young men ingesting niet high in saturated fat: presumptive evidence for an interaction were vitamins C and E in vivo. *Am. J. Clin. Nutr.* 67, 240-245
- Hussar DR, 1990 Drug Interaction, In Gennaro AR (ed) Remington Pharmaceutical Sciences, 16 ed, 1820-1858, Mack Publishing Company, Pennsylvania
- Jialal 1. Vega GL and Grundy SM, 1990. "Physiologic Levels of Ascorbate inhibit the Oxidative Modification of Low Density Lipoprotein." *Atherosclerosis*: 82 :185.
- Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM, 1996, Efficacy of insulin and sulphonylurea combination tharanu in tune ? pianetas mata.analisis horondomi nio cebus controlled triais. *Alcii intem ivied.* 156.259-64.
- Khanduja KL Koul 15. Gupta MP, 1986. Effect of large doses of ascorbic acid on the hepatic and extra-hepatic drug-metabolizing enzymes in guinea pig. *Biochem Int.* Oct;13(4): 659-70
- Komatsu K. Ito K, Nakajima Y, Kanamitsus, Imaoka S, Fuanae Y. 2000, Prediction Of In vivo Drug-urug interactions between Glibenkiamiuae and various Sufonamides in Humans Based on in vitro Experiment, *Drug Metab Dispos.* 25 475.491
- Kronhausen E & Kronhausen P., 1989. Fomula for Life. William Morrow and Co., New York,

- Mutschler E. 1991. Dinaruka Obal, diterjemahkan oleh Mathilda BW, Odisi 5. Penerbit ITB, Bandung
- Nalaas OB, Nesthus I. 1987. Immune haemolytic anaemia induced by glibencia in selective IgA deficiency. *Bi Mod J.* 295 366 7
- Proks P. Reimann Green N. Gubble , Ashcroft F. 2002. Sullonylurea stimula insulin secretion, *Diabetes*, 51 Suppl 3 S368.76
- Rifici. VA, and Khachadunan. AK (1993) Dietary supplementation with vitamin C and E inhibits il vitio oxidation of lipoproteins *JAM Coll Nult* 12. 631 – 637
- Ritschel WA. 1992. Handbook of Basic Pharmacokinetics, 4 ed.. 156 185 Drug Intelligence Publications Inc. Hamilton-Ilionis
- Roolins DE 1999 Pharmacokinetics in Gennaro Ated) Remington Du Pharmaceutical Sciences, 16 ed. 1820-1858, Mack Publishing Company, Pennsylvania
- Shargel L dan Yu ABC. 1988. Biofarmasetika dan farmakokinetika Terapan diterjemahkan oleh Fasich, edisi 2, Airlangga University Press, Surabaya
- Shank ML, Del Prato S. DeFronzo RA. 1995. Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulphonylurea failures in NIDDM. *Diabetes*, 44:165-72
- Sinha 6. Nautrass M., 2001. Efficacy of new drug therapies for diabetes in the elderly *Ann Long-Term Care.*9 23-9
- Sullivan D 10 & Cashman W F. 1970. Blood glucose variation and clinical response with glibenclamide iri diabetes mellitus, *Br. Med. J.* 2. 972-574.
- Teller J, 1989. Accomodation insuficiency induced by glibenclamide, *Ann Aphthamol.* 21: 275-6
- Thai AC, Ng WY. Loke KY Lee WRW. Lui KF. Cheah JS., 1997. Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM. *Diabetol* 40: 1425-30
- Thai AC. Yeo PPB. Lun KC. 1993. Diabetes mellitus and its chronic complications: an increasing neancare problem Singapore 19517-23
- Thai AC. Emmanuel SC. 1996. Diabetes mellitus in Singapore, increasing prevalence and strategie for prevention *JAMEA SEA* 256
- Tuomehlito J, Linstrom J. Erikson J. 2001. Prevention of Type 2 dibetes mellitus by change in lifestyle in among subjects with impaired glucose tolerance, *New England In..ma! or inclininn* 24. 1217
- Vaddi HK. Wang LZ. Ho PC. Chan YW. Chan SY. 2001. Effect of cetrimide and ascorbic acid on in vitro human skin permeation of haloperidol *Chem Pharm Bull* 49 1335.00

- Vaddi HK, Wangi LZ, Ho PC, Chan SY, 2001. Effect some enhancers on the Permetion of haloperidol through rat skin in vitro. *Int. J Pharm* 212 247-55
- Varma, M M, Jayaswal S B and Singh J. 1992, In vitro and in vivo evaluation of fastrelease solid dispersions of glibenclamide, *Indian Drugs* 29 608-611
- Wen, Y, Cooke. T. and Feely. J (1997) The effect of pharmacological supplementation with vitamin C on low density lipoprotein oxidation *Br J Clm Pharmacol with vitamin* 44, 94-97
- Wongpaitoon V. 1981. intranepatic Cholestasis. dan cutaneous bullae associated with glibenbenclamide therapy. *Postgrad Med J.* 57:244-6