

PENGARUH GLIBENKLAMID KOMBINASI MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* Lam.) TERHADAP KADAR ASAM URAT PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR DIABETES

Winarto, Luqman Hakim

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is one of a metabolism disorder with characteristic of the hyperglycemia caused by abnormal insulin secretion resistance, insulin metabolism, or both. Diabetes mellitus with hyperglycemia cause increasing oxidative stress and disturbance antioxidant defence. Pandanus conoideus Lam. oil containing β -carotene, β -cryptoxanthin and α -tocopherol can reduce oxidative stress. This study aimed to determine the effect of glibenclamide combination *P. conoideus* Lam. oil on uric acid serum. Wistar rats were divided into four groups; normal group, DM group, diabetic group given glibenclamide and diabetic groups were given glibenclamide combination Pandanus conoideus Lam. oil. The results showed significant differences ($p < 0.05$) on uric acid serum. Based on this study; it can be concluded that administration of glibenclamide combination Pandanus conoideus Lam. oil can decrease uric acid average in diabetic rats.*

Key words: *Pandanus conoideus* Lam. oil, diabetes mellitus, hyperglycemia, antioxidant, uric acid

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu gangguan metabolik dengan karakteristik terjadinya hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, resistensi kerja insulin ataupun keduanya.^{1,2} Hiperglikemia kronik pada DM dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas khususnya seperti *reactive oxygen species* (ROS) melalui mekanisme peningkatan jalur poliol, peningkatan *advanced glycation end-product* (AGEs), aktivasi protein kinase C (PKC) dan peningkatan jalur heksosamin.^{3,4}

Produksi berlebihan dari *reactive oxygen species* (ROS) dapat menyebabkan kerusakan dari makromolekul seluler seperti DNA, lipid, protein dan molekul antioksidan yang akhirnya menyebabkan apoptosis dan kerusakan berbagai organ.^{3,5,6} Kerusakan DNA akan menstimulasi aktivasi *poly ADP-rybosylation* sehingga terjadi penekanan NAD⁺ dan ATP interseluler. Peningkatan defosforilasi ATP akan menghambat sekresi dan sintesis insulin serta meningkatkan substrat untuk katalisis xanthin oksidase. Peningkatan substrat ini akan meningkatkan produk asam urat. Xanthin oksidase merupakan enzim yang mengubah xanthin menjadi asam urat pada katabolisme purin.^{7,8}

Penatalaksanaan DM masih merupakan masalah global dan keberhasilan pengobatan masih belum memuaskan.⁹ Berdasarkan penelitian, glibenklamid adalah salah satu obat yang penting dalam penatalaksanaan hiperglikemia pada DM. Pada penelitian *in vivo* dan *in vitro* diketahui bahwa glibenklamid yang merupakan generasi kedua sulfonilurea memiliki peran penting dalam menstimulus sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan uptake glukosa, oksidasi glukosa, aktivasi sintesis glikogen pada hati dan jaringan

adiposa. Akan tetapi penggunaan glibenklamid terbatas karena dapat menyebabkan hipoglikemia pada pemakaian jangka panjang.^{10,11}

Pada penderita DM terjadi penurunan aktivitas dari antioksidan endogen akibat peningkatan produksi radikal bebas sehingga diperlukan pemberian antioksidan eksogen untuk mencegah terjadinya stres oksidatif.¹² Pada saat ini sedang berkembang penelitian untuk mengidentifikasi antioksidan alami untuk menggantikan yang endogen.⁹ Minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) diketahui memiliki kandungan zat-zat gizi lengkap dan senyawa antioksidan. Senyawa antioksidan tersebut diantaranya β -karoten, β -cryptoxanthin, α -tokoferol dan sejumlah asam lemak esensial seperti asam oleat, asam linoleat dan asam dekanat.^{13,14} Winarto¹⁴ membuktikan bahwa pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan aktivitas hipoglikemik dari glibenklamid.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah (*P. conoideus* Lam) terhadap kadar asam urat pada tikus DM.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan pendekatan *post test-only control group design*. Penelitian ini menggunakan sampel berupa 20 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) umur 3 bulan dengan berat badan antara 175-200 gram, yang diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gajah Mada. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam), *streptozotocin* (MP) dan glibenklamid (Kimia Farma).

Peralatan yang digunakan adalah kandang tikus, timbangan manual Sartorius, timbangan analitik Sartorius, glibenklamid, kanula pencekok tikus, tabung reaksi, satu set alat bedah minor, satu set reagen untuk pemeriksaan glukosa darah.

Hewan percobaan dibagi secara acak menjadi 4 grup yang masing-masing berjumlah 5 ekor. Grup tikus normal terdiri dari grup 1 dan grup tikus diabetes terdiri dari grup 2, 3 dan 4. Tikus pada grup 2,3 dan 4 diinjeksikan dengan *streptozotocin* dosis 60 mg/KgBB dalam buffer sitrat pH 4,5 secara intraperitoneal sebanyak satu kali. Kadar glukosa darah puasa ≥ 240 mg/dl yang dipilih sebagai subjek penelitian. Tikus normal diinjeksi dengan buffer sitrat dengan dosis yang sama.¹⁵ Grup 1 sebagai grup kontrol normal, grup 2 sebagai kontrol DM, grup 3 Grup 3 diberikan glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan Grup 4 diberikan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari dan glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Kadar glukosa darah puasa diukur secara periodik pada hari ke-1, 7 dan 14.

Asam urat diperiksa dari serum darah dengan metode enzimatik. Data dianalisis dengan uji *one way anova* bila sebaran data normal dan varians sama,

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan data rerata kadar asam urat seperti tercantum pada Tabel 1. berikut ini:

Tabel 1. Rata-rata kadar asam urat pada berbagai perlakuan

Nomor sampel	Kadar Asam Urat			
	Perlakuan			
	I	II	III	IV
1	10,96	12,99	9,83	9,10
2	10,90	13,22	10,11	9,21
3	11,07	12,94	10,17	9,04
4	10,85	13,22	9,94	9,27
5	10,73	13,05	10,06	9,32
Total	54,51	65,42	50,11	45,94
Rata-rata	10,9±0,12	13,08±0,13	9,9±0,13	9,18±1,61

Keterangan:

I : Kelompok normal

II : Kelompok DM

III : Kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari

IV : Kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari kombinasi minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari

Tabel 4.1 menunjukkan rerata kadar asam urat dari yang terbesar sampai yang terkecil secara berturut-turut adalah kelompok diabetes, kelompok diabetes yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan kelompok diabetes yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari kombinasi minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari. Kelompok perlakuan rerata kadar asam urat lebih rendah dibandingkan kontrol normal.

Untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan tersebut dilakukan uji varians (ANOVA), selanjutnya, dilakukan uji *post hoc* untuk mengetahui lebih lanjut perbedaan antara rerata kadar asam urat pada tiap kelompok perlakuan. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Perbandingan kadar asam urat pada berbagai perlakuan

Perlakuan	Signifikasi
Normal vs DM	p=0,00*
Normal vs DM + glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari	p=0,00*
Normal vs DM + kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari	p=0,00*
DM vs DM + glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari	p=0,000*
DM vs DM + kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari	p=0,00*
DM + glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari vs DM + kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari	p=0,00*

Keterangan:

*(*significant*): terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

Hasil uji statistik memperlihatkan bahwa antar kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna. Kelompok normal berbeda makna terhadap kelompok DM. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok DM memiliki rerata kadar asam urat yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal.

Perbedaan kadar asam urat yang bermakna juga terdapat antara kelompok normal dengan kelompok diabetes yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok diabetes yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari memiliki rerata kadar asam urat yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal.

Perbedaan rerata kadar asam urat yang bermakna juga terdapat antara kelompok DM dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari mampu menurunkan rerata kadar asam urat.

Perbedaan rerata kadar asam urat yang bermakna juga terdapat antara kelompok DM dibandingkan dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari mampu menurunkan rerata kadar asam urat.

Kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dibandingkan dengan kelompok DM yang diberikan kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari terdapat perbedaan makna. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok diabetes yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/KgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/KgBB/hari lebih efektif menurunkan rerata kadar asam urat.

PEMBAHASAN

Pengaruh pemberian glibenklamid kombinasi minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) terhadap kadar asam urat pada tikus DM

Pemberian *streptozotocin* (STZ) akan menginduksi terjadinya diabetes melitus pada tikus. Hal ini terjadi karena alkilasi DNA pada sel β pankreas akibat masuknya STZ kedalam sel melalui protein transport GLUT2. *Streptozotocin* akan memicu terbentuknya radikal superoksida, sehingga DNA akan rusak. Sel akan mati melalui proses nekrosis dan produksi insulin pun berkurang.¹⁶

Hiperglikemia kronik pada DM menyebabkan peningkatan radikal bebas khususnya *reactive oxygen spesies* (ROS).^{3,4} Peningkatan ROS yang berlebihan akan dinetralkan oleh antioksidan yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen.¹⁷ Minyak buah merah (*P. conoideus* Lam) diketahui mempunyai kandungan zat-zat gizi dan senyawa antioksidan yang sangat tinggi. Senyawa tersebut diantaranya β -karoten, tokoferol, asam lemak seperti asam oleat, asam linoleat dan asam dekanat.¹⁴

Produksi radikal bebas juga dapat diturunkan dengan cara menurunkan kadar glukosa darah. Glibenklamid merupakan salah satu obat golongan sulfonilurea generasi kedua yang memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah. Sulfonilurea berikatan dengan subunit *sulfonilurea receptor-1* (SUR1) pada sel β -pankreas yang akan menstimulasi pelepasan insulin dari vesikel-vesikel sel β -pankreas. Efek hipoglikemia pada glibenklamid membantu mengendalikan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi *streptozotocin*, sehingga efek hiperglikemia kronik pada berbagai organ dapat berkurang.^{18,19}

Kerusakan sel yang terjadi pada penderita DM telah diketahui sebagai salah satu penyebab peningkatan kadar asam urat.²⁰ Hiperglikemia yang terjadipada DM menyebabkan kerusakan pada DNA yang disebabkan oleh radikal bebas seperti ROS, NO, O_2^- dan H_2O_2 . Kerusakan DNA ini menstimulasi *poly ADP-ribosylation* yang menyebabkan deplesi NAD^+ dan ATP di dalam sel. Hal ini menyebabkan produksi insulin terganggu dan jumlahnya menurun. Peningkatan

defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk katalisis xantin oksidase, dan berlanjut meningkatkan produksi asam urat.²¹

KESIMPULAN

Pemberian glibenklamid kombinasi minyak buah merah menunjukkan penurunan rerata kadar asam urat.

SARAN

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan sehingga perlu dilakukan penelitian terhadap tikus yang mengalami hiperurisemia, sehingga peran pada minyak buah merah dapat diketahui lebih mendalam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian Universitas Riau yang telah memberikan pendanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed RG. The physiological and biochemical Effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences. 2005; 15(1): p1-12.
2. World Health Organization. Defenition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva: WHO. 1999.
3. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. Bratisl lek listy. 2000; 101 (10): p541-51.
4. George L, King GL, Mary R, Loeken. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. Histochem Cell Biol 2004; 122: p333-8.
5. Moussa SA. Oxidative stress in diabetes mellitus. Romanian j Biophys 2008; 18(3): p225-36.
6. Wagener, Dekker D, Berden JH, Scharstuh A, Van der Vlag J. The role of reactive oxygen species in apoptosis of the diabetic kidney. Apoptosis. 2009; 14; p1451-8.
7. Lelyana R. Pengaruh Kopi terhadap Kadar Asam Urat Darah [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
8. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, Biokimia Harper, Edisi 27. Jakarta: EGC; 2009.
9. Xu HY, Sun JE, Lu ZM, Zhang XM, Dou WF, Xu ZH. Beneficial effects of the ethanol extract from the dry matter of a culture broth of *Inonotus obliquus* in submerged culture on the antioxidant defence system and regeneration of pancreatic b-cells in experimental diabetes in mice. Natural Product Research. 2010 April 10; 24(6): p542-53.
10. Elmal'I E, Altan N, Bukan N. Effect of the Sulphonylurea Glibenclamide on Liver and Kidney Antioxidant Enzymes in Streptozocin-Induced Diabetic Rats. Drugs R D 2004; 5 (4): p203-8.
11. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS, Sirajudeen KNS, Salleh MS, Gurtu S. Effect of Glibenclamide alone versus Glibenclamide and Honey on Oxidative Stress in Pancreas of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats International Journal of Applied Research in Natural Products 2011; 4 (2): p1-10.

12. Ucno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. Dietary Glutathione Protects Rats from Diabetic Nephropathy and Neuropathy. American Society for Nutritional Sciences. 2002: p897-900.
13. Wijaya H, Pohan HG. Kajian teknis standar minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam). Prosiding PPI Standardisasi; 2009 Nov 19; Jakarta: 2009.
14. Winarto. The effect of *Pandanus conoideus* L on β -cells Pancreas and Glibenclamide Hypoglycemic effect on diabetic rat. BIK. 2009 Vol. 41, No.1, Maret 2009 : 11-19.
15. Soon YY, Tan BKH. Evaluation of the Hypoglycemic and Anti-Oxidant Activities of *Morinda officinalis* in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Singapore Med J 2002; 43(2): 077-085.
16. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. Physiol. Res. 2001;50:p536-46.
17. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. International Journal of Urology. 2009;16:449-57.
18. Bruton LL, Parker KI. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutic. Ed. 11th. New York: McGraw-Hill; 2007.
19. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral Antidiabetic Agents Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs: 2005; 65 (3): p385-441.
20. Nasrul E, Sofitri, Hperurisma pada pradiabetes. Jurnal Kesehatan Andalas[serial on internet]. 2012 [cited 2012 Oct 29]; 1(2): 86-91. Available from http://jurnal.fk.unand.ac.id/article/vo;1no_2/86-91.pdf.
21. Szkudelski, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action on β -cells of the rat pancreas. Physiology research. 2011; 50:536-540.

DASCA LIPSA Universitas Riau
Negeri

LEMBAGA PENELITIAN
UNIVERSITAS RIAU
PEKANBARU
2012