

## RINGKASAN

### PENGARUH LAMA PRAPERLAKUAN FLAVONOID RUTIN TERHADAP EFEK HIPOGLIKEMIK TOLBUTAMID PADA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antioksidan yang mampu menekan radikal bebas (ROS). Rutin merupakan salah satu flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Rutin banyak dijumpai dalam berbagai buah dan sayuran misalnya : apel, anggur merah, teh, bawang merah. Rutin menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dengan menurunkan peroksidasi lipid (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Coskun, *et al.*, 2005). Terdapat kemungkinan antaraksi pada pemakaian bersama antara Rutin sebagai *dietary supplement* yang beredar di pasaran (berkhasiat antioksidan) dengan tolbutamid (obat antidiabetik oral), karena Rutin mempunyai gugus hidroksi bebas yang dapat berperan dalam proses interaksi dengan sitokrom P450 (Buening *et.al.*, 1981). Dalam penelitian ini tolbutamid digunakan sebagai obat model. Jalur biotransformasi tolbutamid terutama melibatkan enzim sitokrom P450 sub familia 2C8, 2C9 dan 2C19 (Guengerich, 1995; Wester *et.al.*, 1999). Disamping itu tolbutamid dieliminasi oleh organ eliminasi secara lambat/sulit (rasio ekstraksi hepatic rendah EH : 0,02) sehingga cenderung mudah mengalami antaraksi dengan senyawa penginduksi enzim (Shargel and Yu, 2005). Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Rutin merupakan inhibitor enzim sitokrom P450 (Hu, *et.al.*, 2006). Sehingga diperkirakan metabolisme tolbutamid akan dihambat oleh Rutin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Rutin terhadap penghambatan metabolisme tolbutamid yang yang tercermin pada perubahan kinerja farmakologi (efek hipoglikemik) tolbutamid. Penghambatan metabolisme tolbutamid oleh Rutin kemungkinan dapat memperlama keberadaan tolbutamid dalam bentuk aktifnya, sehingga efek hipoglikemik dari tolbutamid akan meningkat.

Dalam penelitian ini aloksan digunakan sebagai diabetogen untuk menginduksi terjadinya diabetes pada tikus, karena aloksan akan merusak sel-sel penghasil insulin yaitu sel  $\beta$ -pulau Langerhans. Bila terjadi kerusakan seluruh sel  $\beta$  maka akan terjadi diabetes permanen. Tetapi untuk penelitian ini digunakan dosis

yang lebih rendah, sehingga hanya merusak sebagian sel  $\beta$ -pulau langerhans. Berdasarkan hasil orientasi yang dilakukan, induksi aloksan dosis 100 dan 120 mg/kgBB belum mampu menginduksi terjadinya diabetes pada tikus, sedangkan pada dosis 150 mg/kgBB sudah mampu menyebabkan tikus menjadi diabetes (tabel 1), sehingga dosis aloksan yang digunakan adalah 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal pada tikus jantan galur SD. Tikus yang kadar glukosa darahnya pada hari ke-2 di atas 250 mg/dl digunakan untuk penelitian.

**Tabel 1. Data Kadar Glukosa Darah (*Mean*  $\pm$  *SD*) mg/dl Akibat Induksi Aloksan pada Beberapa Dosis yang Diberikan Secara Intraperitoneal untuk Menginduksi Diabetes pada Tikus (n=3)**

Dosis (mg/kgBB)	Kadar Glukosa Darah Hari ke :				
	0	1	2	3	4
100	92,33 $\pm$ 12,70	103,67 $\pm$ 20,65	103,33 $\pm$ 10,69	96,33 $\pm$ 8,62	78,00 $\pm$ 14,11
120	92,33 $\pm$ 19,50	94,67 $\pm$ 9,02	101,33 $\pm$ 22,81	111,33 $\pm$ 36,35	95,33 $\pm$ 11,15
150	114,00 $\pm$ 8,08	107,00 $\pm$ 226,04	395,00 $\pm$ 198,84	367,00 $\pm$ 168,45	311,00 $\pm$ 187,47

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diberi praperlakuan Rutin dosis 45 dan 180 mg/kgBB 60 menit sebelum pemberian tolbutamid relatif tidak berubah (tabel 2)

**Tabel 2. Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan (*Mean*  $\pm$  *SD*) mg/dl Setelah Pemberian CMC Na, Tolbutamid dan Rutin**

PERLAKUAN	Kadar Glukosa Darah Menit ke :				
	Awal	30	60	120	180
Tikus diabetes	460,00 $\pm$ 54,99	498,00 $\pm$ 37,24	526,33 $\pm$ 35,64	537,33 $\pm$ 44,52	547,00 $\pm$ 37,32
CMC-Na 1%	500,00 $\pm$ 20,88	546,33 $\pm$ 29,74	555,67 $\pm$ 34,53	554,00 $\pm$ 21,66	540,33 $\pm$ 10,02
Tolbutamid 360 mg/kgBB	474,00 $\pm$ 32,62	532,00 $\pm$ 14,17	477,33 $\pm$ 30,18	441,33 $\pm$ 33,71	405,33 $\pm$ 30,17
Rutin 45 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	540,33 $\pm$ 43,66	542,67 $\pm$ 48,21	536,00 $\pm$ 75,36	515,67 $\pm$ 112,30	509,33 $\pm$ 128,47
Rutin 180 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	416,67 $\pm$ 42,59	429,33 $\pm$ 57,27	436,67 $\pm$ 68,63	410,67 $\pm$ 95,73	397,33 $\pm$ 110,12

Keterangan : awal : 60 menit sebelum tolbutamid

**Tabel 3. Data AUC<sub>30-180</sub> Dan % Daya Hipoglikemik Pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan Setelah Pemberian Tolbutamid dan Rutin**

Perlakuan	AUC <sub>30-180</sub>	% Daya hipoglikemik
Tikus diabetes	17429,5 $\pm$ 1234,45	-
CMC-Na 1 %	16543,55 $\pm$ 693,95	5,08 $\pm$ 3,98
Tolbutamid 360 mg/kgBB	14369,75 $\pm$ 93,36	17,56 $\pm$ 0,53
Interaksi Rutin 45 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	14436,40 $\pm$ 1633,76	17,17 $\pm$ 9,37
Interaksi Rutin 180 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	15045,90 $\pm$ 2590,12	13,68 $\pm$ 14,86

Dari hasil uji LSD menunjukkan bahwa praperlakuan Rutin (dosis 45 dan 180 mg/kgBB) yang diberikan 1 jam sebelum pemberian tolbutamid, tidak mempengaruhi efek hipoglikemik tolbutamid ( $p > 0,05$ ). Peningkatan efek hipoglikemik dari tolbutamid akibat praperlakuan Rutin tidak terlihat dalam penelitian ini, hal mungkin dikarenakan dosis aloksan sebesar 150 mg/kgBB yang digunakan untuk menginduksi diabetes sudah menyebabkan kerusakan pankreas yang permanen (yang ditandai dengan kematian beberapa tikus sekitar 5 hari setelah diinjeksi aloksan), sehingga diabetes yang terjadi tidak bisa dikurangi dengan pemberian obat hipoglikemik oral (tolbutamid), ini terlihat dari persentase daya hipoglikemik tolbutamid dosis 360 mg/kgBB hanya kecil ( $17,56 \pm 0,53$ %), dengan demikian pengaruh senyawa penghambat enzim kurang bisa terlihat efeknya..

Dari hasil penelitian Sergio, *et. al.*, (2000), tikus diabetes yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB secara intraperitoneal (ip), pada hari kedua setelah induksi aloksan kadar glukosa darahnya sudah meningkat (diabetes) dan puncaknya pada hari ke-5, dan kadar glukosa darahnya akan kembali normal pada hari ke-20. Aloksan dosis rendah digunakan untuk menginduksi terjadinya diabetes karena menyebabkan kerusakan parsial massa sel  $\beta$ , karena kekurangan insulin yang ringan tanpa ketosis dan juga resistansi insulin (Alder, 1998; Park, 1995). Dosis aloksan di bawah 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal sudah cukup untuk menginduksi diabetes pada tikus (Katsumata, *et. al.*, 1992).

Pada penelitian ini, dosis aloksan yang digunakan untuk menginduksi diabetes perlu diturunkan (agar terjadi diabetes parsial), selain itu pemberian Rutin dosis tunggal yang diberikan secara oral mungkin belum mampu menghambat enzim sitokrom P450 karena kalau diberikan secara oral (absorpsi relatif lama) sehingga praperlakuan Rutin belum mampu menduduki tempat aksi dari enzim sitokrom P450 yang akan memetabolisme tolbutamid, sehingga efek inhibisi belum bisa terlihat. Untuk penelitian selanjutnya disarankan praperlakuan Rutin diberikan dengan cara intraperitoneal atau bila secara oral sebaiknya diberikan dengan dosis berulang.