

PENGARUH BEKATUL BERAS HITAM (*BLACK RICE BRAN*) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA GLIBENKLAMID PADA TIKUS GALUR SPRAGUE DAWLEY (SD)

THE INFLUENCE OF BLACK RICE BRAN TO GLIBENCLAMIDE PHARMACOKINETICS PROFILES IN THE SPRAGUE DAWLEY (SD) RATS

Kharisma Putri Sulistiani, Tanti Azizah Sujono dan Arifah Sri Wahyuni

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta

Jl. A. Yani Tromol Pos I, Pabelan, Kartasura

ABSTRACT

This study used an experimental research design, using 10 male rats weighing 200-300 g, aged 2-3 months who were divided into 2 groups: control and treatment. Each group contains 5 rats that weight more than 200 g. Glibenclamide control group rats given a dose of 5 mg / kg orally, while for the treatment group was given glibenclamide at a dose of 5 mg / kg concomitant with black rice bran extract 200mg / kg orally. At 0; 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 4; 6; 8; 10; and 12 hours, blood drawn each rat of 0.5 mL through lateral tail veins of rats. Pharmacokinetic parameters for each group were tested using independent sample t test with a value of 95%. Results of this study showed that the pharmacokinetic profile glibenclamide did not change with the concurrent use between glibenclamide with black rice bran extract ($P > 0,05$). The primary pharmacokinetic parameters of concurrent use between glibenclamide with black rice bran extracts show the result, the value $K_a = 0,630 \pm 0,207$ hours, $V_d = 0,134 \pm 0,097$ L / kg and $CL_t = 0,052 \pm 0,035$ L / h.

Keywords: black rice bran, pharmacokinetics, glibenclamide

1. PENDAHULUAN

Obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea merupakan obat yang digunakan untuk meningkatkan sekresi insulin yang digunakan untuk pasien yang gagal mengendalikan hiperglikemia (Depkes RI, 2005). Secara primer cara kerja obat golongan sulfonilurea ialah merangsang sel β untuk mensekresi insulin. Permukaan reseptor pada membran sel β berikatan dengan sulfonilurea yang akan menghambat *ATP-sensitive potassium channel*, yang menyebabkan kalium tidak dapat keluar sehingga terjadi depolarisasi membran sel. Depolarisasi membran sel membuat *voltage-dependent calcium channel* terbuka yang berakibat kalsium

ekstra seluler masuk dalam sel dan akhirnya meningkatkan kalsium sitosol yang merangsang sekresi insulin (Theresia, 2012). Profil farmakokinetika glibenklamid dari beberapa parameter pada penelitian sebelumnya, yaitu konsentrasi maksimal Glibenklamid (C_{mak}) dalam darah adalah $131,856 \pm 8,050$ ng/mL, waktu paruh ($t_{1/2}$) dari glibenklamid adalah $5,251 \pm 0,198$ jam, volume distribusi (V_d) dari glibenklamid adalah $40,903 \pm 2,527$ L (Rashid *et al*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh (Gohil & Patel, 2007) menerangkan bahwa banyak masyarakat yang menggunakan terapi herbal secara bersamaan dengan obat sintetik, tanpa mengetahui efek yang ditimbulkan karena keterbatasan informasi

tentang interaksi antara obat sintetik dan herbal. Obat herbal yang sering digunakan oleh masyarakat untuk antidiabetes ialah bekatul beras hitam.

Ekstrak bekatul beras hitam memiliki kandungan antosianin yang merupakan senyawa flavonoid, terdapat pada lapisan aleuron gabah (Wahyuni & Munawaroh, 2014), asam amino (Ryan, 2011), polifenol, gamma oryzanol, Mn (Nursalim & Razali, 2007), serta Fe (Kaneda *et al.*, 2006). Menurut (Ibrahium & Hegazy, 2009), asam amino dapat meningkatkan bioavailabilitas besi yang memungkinkan terjadinya efek penghambatan asam tanat pada motilitas usus, efek tersebut dapat menyebabkan peningkatan penyerapan glibenklamid.

Telah dilakukan percobaan oleh (Wahyuni & Munawaroh, 2014) dan didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol bekatul beras hitam pada hari kesepuluh dapat menurunkan Gula Darah Puasa (GDP) dengan rincian sebagai berikut, pada dosis 50 mg/kgBB penurunan GDP sebesar $178,75 \pm 43,67$ mg/dL, pada dosis 100 mg/kgBB penurunan sebesar $174,25 \pm 44,26$ mg/dL dan pada dosis 200 mg/kgBB GDP turun sebanyak $156,75 \pm 44,81$ mg/dL. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Utaminingsih, 2015) juga menyatakan bahwa ekstrak bekatul beras hitam dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan kadar insulin darah.

Berdasar pada uraian di atas, penelitian ini penting dilakukan untuk memberi informasi tentang pengaruh penggunaan obat kimia (Glibenklamid) jika digunakan bersamaan dengan obat herbal (bekatul beras hitam), dengan melihat perubahan profil farmakokinetik dari glibenklamid.

Landasan Teori

Reactive Oxidative Species (ROS) adalah oksidan berbahaya yang dapat menimbulkan bermacam penyakit, namun dapat

dinetralkan dengan antioksidan alami (Nam *et al.*, 2004). Pigmen antosianin merupakan kandungan dalam ekstrak bekatul beras hitam yang mendukung adanya sifat antioksidan yang sinergis, sifat antioksidan yang terdapat pada ekstrak bekatul beras hitam dapat menurunkan kerusakan oksidatif dalam tubuh dan mengurangi kadar gula darah dengan melindungi sel β pankreas (Kaneda *et al.*, 2006). Setiawan (2010) menyatakan bahwa kandungan pigmen antosianin dapat menurunkan kadar gula darah. Penelitian lain yang dilakukan (Utaminingsih, 2015) juga mengatakan bahwa ekstrak bekatul beras hitam dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan kadar insulin dalam darah.

Ekstrak bekatul beras hitam memiliki kandungan flavonoid seperti antosianin (Goufo & Trindade, 2014), polifenol, gamma oryzanol, Mn (Nursalim & Razali, 2007), serta Fe (Kaneda *et al.*, 2006). Diharapkan flavonoid yang terdapat dalam bekatul beras hitam dapat meningkatkan kadar glibenklamid. Karena flavonoid yang bersifat asam lemah akan berkompetisi dan menggeser glibenklamid dari ikatan protein albumin sehingga akan terjadi peningkatan kadar obat bebas dalam darah (Al-ajmi, 2011).

Hipotesis

Pemberian ekstrak bekatul beras hitam bersamaan dengan glibenklamid mempengaruhi beberapa parameter farmakokinetika glibenklamid.

2. METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

1. Definisi Operasional Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental, dengan menggunakan metode RAL (Rancangan Acak Lengkap) yang melibatkan perlakuan dan kontrol. Kontrol dilakukan dengan mengukur kadar glibenklamid dalam darah tikus, sedangkan perlakuan dilakukan dengan mengukur kadar glibenklamid yang diberikan bersama dengan bekatul beras hitam. Perubahan profil farmakokinetik glibenklamid dapat ditetapkan dengan membandingkan hasil pengukuran kadar glibenklamid pada kelompok kontrol.

2. Variabel Penelitian
- a. Variabel bebas : Kontrol (glibenklamid) dan perlakuan (glibenklamid + BBH)
 - b. Variabel tergantung : Kadar glibenklamid dalam darah
 - c. Variabel terkontrol : Hewan uji seperti jenis kelamin, umur, berat badan, tempat pemeliharaan tikus, dan galur.

Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat gelas (*Pyrex*), mikropipet, *sonicator*, *rotary evaporator*, neraca analitik, vortex, holder tikus, spuit injeksi 3mL dan 5mL, spektro UV (*Spektro UV mini-1240 SHIMADZU*), *blue tips*, *yellow tips*, *white tips*, *scaple*.

2. Bahan

Bekatul beras hitam (*Oryza sativa* L. *Indica*), kloroform p.a, aqua bidestilata, hewan uji (10 ekor tikus jantan, umur 2-3 bulan, berat 200-300 g, galur Sprague Dawley/SD).

Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium di laboratorium farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Larutan Stok

a. Ekstrak bekatul beras hitam

Pembuatan larutan stok ekstrak bekatul beras hitam dengan dosis 200 mg/kgBB membutuhkan 0,4 g ekstrak bekatul beras hitam yang dilarutkan dalam aquadest lalu diaduk. Kemudian dimasukkan kedalam labu takar tambahkan aquadest sampai 25 mL.

b. Glibenklamid 5 mg/kgBB oral

Pembuatan larutan stok glibenklamid dengan dosis 5 mg/kgBB membutuhkan 10 mg serbuk glibenklamid yang dilarutkan dalam

aquadest menggunakan labu takar 25 mL. kemudian untuk meningkatkan kelarutan dilakukan sonifikasi selama 30 menit dalam sonifikator.

2. Pembuatan kurva baku

Kurva baku dibuat dengan larutan glibenklamid 0,1 µg/mL yang dibuat dalam range konsentrasi 22,78-0,9 µg/mL. Setiap seri konsentrasi ditambahkan serum sebanyak 250µL dan kloroform sampai 5 mL. Larutan diekstraksi selama satu menit lalu didiamkan sampai terbentuk dua lapisan. Lapisan bawah berupa larutan bening merupakan fase kloroform yang akan digunakan untuk analisis. Bagian bening tersebut diambil sebanyak 3 mL dan ditambahkan larutan kloroform sebanyak 2 mL. Kemudian dilakukan analisis dengan spektrofotometri UV dari setiap seri konsentrasi. Data yang didapat digunakan untuk membuat persamaan garis lurus sumbu X (konsentrasi) dan sumbu Y (absorbansi).

3. Uji Perlakuan

Tikus putih jantan dengan berat 200 – 300 g, berusia 2-3 bulan dengan galur Sprague Dawley/SD yang dipilih sebagai hewan uji. Penentuan hewan uji dimaksudkan untuk mendapat keseragaman sampel. Uji perlakuan yang dilakukan menggunakan 10 ekor tikus yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok berisi 5 ekor tikus yang memiliki berat badan lebih dari 200 g. Tikus kelompok kontrol diberi glibenklamid dengan dosis 5 mg/kgBB peroral, sedangkan untuk kelompok perlakuan diberi glibenklamid dengan dosis 5 mg/kgBB bersamaan dengan ekstrak bekatul beras hitam 200mg/KgBB peroral. Pada jam 0;0,5;1;1,5;2; 2,5;3;4;6;8;10; dan 12 diambil darah masing-masing tikus sebanyak 0,5 mL melalui pembuluh vena lateralis pada ekor tikus, yang akan digunakan sebagai sampel untuk mengukur kadar glibenklamid dari tiap kelompok menggunakan spektrofotometer UV. Hasil akhirnya dibandingkan antara kelompok kontrol yang hanya diberi glibenklamid dengan kelompok perlakuan glibenklamid ditambahkan ekstrak bekatul beras hitam. Perbandingan dilakukan untuk melihat apakah terjadi perubahan profil farmakokinetika glibenklamid terhadap

pemberian ekstrak bekatul beras hitam secara bersamaan.

4. Preparasi Sampel

Preparasi sampel diawali dengan mengambil darah tikus sebanyak 0,5 mL, ditampung dalam tabung ependorf lalu didiamkan selama 20 menit. Kemudian disentrifus selama 30 menit dengan kecepatan 6000 rpm. Serum yang didapat dapat disimpan dalam freezer untuk dianalisis. Sampel dibuat dengan mencampurkan 250 μ L serum dengan kloroform (Eapen, Prasanth, & Rai, 2012) ke dalam labu takar 5 mL, larutan yang dihasilkan kemudian diekstraksi 1 menit. Bagian bening dari hasil ekstraksi yang merupakan fase kloroform diambil sebanyak 3 mL kemudian ditambahkan kloroform sampai 5 mL, sampel siap untuk pembacaan absorbansi.

5. Penetapan Parameter Validasi

a. Presisi

Pada parameter presisi dibuat 3 seri kadar yakni 1 μ g/ml, 10 μ g/ml dan 20 μ g/ml dengan lima kali replikasi pada setiap kadar, dilanjutkan dengan analisis menggunakan spektrofotometri UV pada λ 242nm. Kadar yang didapat kemudian dihitung nilai *Relative Standard Deviation* (RSD) dengan syarat keberterimaan RSD \leq 15% (FDA, 2001).

b. Akurasi

Pada parameter akurasi dibuat 3 seri kadar yakni 1 μ g/ml, 10 μ g/ml dan 20 μ g/ml. Larutan stok glibenklamid 0,1 mg/ml diambil sesuai dengan seri konsentrasi yang diinginkan, lalu ditambahkan serum 250 μ L dan kloroform pada labu takar 5 mL, ekstraksi selama 1 menit sampai menghasilkan dua lapisan lalu didiamkan. Pada bagian bawah terdapat larutan bening yang merupakan fase kloroform, diambil 3mL dan ditambahkan kloroform lagi sampai 5mL, replikasi dilakukan sebanyak 5 kali. Analisis dilakukan dengan spektrofotometri UV pada λ 242nm. Kadar yang didapat kemudian dihitung nilai perolehan

kembali dengan syarat keberterimaan 85-115% (FDA, 2001).

c. Limited of detection (LOD)

Range konsentrasi yang dibuat ialah 0,05 sampai 0,02 μ g/ml, dicari kadar terkecil glibenklamid dalam darah yang masih dapat terdeteksi oleh spektrofotometri UV.

Analisis Data

Analisis data untuk menentukan parameter presisi, akurasi dan LOD menggunakan persen RSD dan nilai perolehan kembali. Syarat keberterimaan untuk parameter presisi ialah persen RSD \leq 15 %, sedangkan untuk parameter akurasi 85-115%.

Kadar glibenklamid dalam darah yang didapat kemudian dibandingkan, hasil yang terukur pada kelompok kontrol dan kadar kombinasi glibenklamid bersama BBH pada kelompok perlakuan. Metode residual digunakan untuk analisis nilai dari tiap parameter farmakokinetik. Perhitungan parameter farmakokinetik yang dihasilkan tiap kelompok diuji menggunakan *independent sample T test* dengan nilai kepercayaan 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Parameter Validasi

Validasi merupakan metode yang digunakan untuk menilai apakah parameter yang digunakan memenuhi syarat untuk digunakan, berdasarkan hasil laboratorium (Harmita, 2004). Parameter validasi yang digunakan ialah presisi, akurasi dan LOD (*Limited of Detection*).

1. Presisi

Presisi merupakan parameter yang dapat menunjukkan hasil kedekatan antara analisis satu dengan yang lainnya, melalui beberapa pengulangan. Parameter presisi digunakan agar dapat mengetahui kesalahan acak pada metode yang dipakai baik yang diakibatkan oleh personal maupun instrumen (Harmita, 2004).

Tabel 1. Hasil analisis parameter presisi glibenklamid.

Kadar glibenklamid yang ditambahkan (μ g/mL)	Kadar Terukur (mg/mL)	Rata-rata \pm SD	RSD
1	1,05 0,84	0,85 \pm 0,15	17,65 %

	0,95		
	0,68		
	0,74		
	9,84		
10	10,42	9,89±0,63	6,37 %
	9,16		
	8,79		
	10,63		
	20,21		
20	19,68	19,52±0,48	2,46 %
	19,53		
	19,21		
	18,95		

Syarat keberterimaan dari parameter presisi ialah $RSD \leq 15\%$ (FDA, 2001). Nilai RSD yang didapat dari kadar 1 µg/mL, 10 µg/mL dan 20 µg/mL ialah 17,65%, 6,37% dan 2,46%. Dilihat dari hasil (table 1) dapat ditarik kesimpulan bahwa pada kadar 1 µg/mL terjadi kesalahan acak pada saat preparasi sampel yang dapat disebabkan oleh personal ataupun instrument. Sedangkan untuk kadar 10 µg/mL dan 20 µg/mL hasil yang didapatkan telah memenuhi syarat keberterimaan yakni nilai $RSD \leq 15\%$ (FDA, 2001).

2. Akurasi

Akurasi merupakan parameter yang digunakan untuk mengetahui derajat kedekatan

hasil analit dengan kadar analit yang sebenarnya, sehingga dapat diketahui kesalahan sistematik yang terjadi. Hasil yang didapat dari parameter akurasi ialah persen *recovery* (Harmita, 2004).

Langkah pertama untuk mendapatkan data akurasi ialah dengan membuat larutan dengan 3 level konsentrasi (1 µg/mL, 10 µg/mL, dan 20 µg/mL) yang masing-masing konsentrasi tersebut direplikasi sebanyak 5 kali. Untuk parameter akurasi syarat keberterimaan ialah persen *recovery* sebesar 85–115% (FDA, 2001).

Tabel 2. Harga perolehan kembali dan kesalahan acak pada penetapan kadar gli benklamid dalam darah (Replikasi 5 kali)

Kadar yang ditambahkan(µg/mL)	Kadar Terukur (mg/mL)	%Recovery	Rata-rata ± SD	RSD
1	1,05	105 %	85,2±15,09	17,71 %
	0,84	84 %		
	0,95	95 %		
	0,68	68 %		
	0,74	74 %		
10	9,84	98,4 %	98,94±6,29	6,36 %
	10,42	104,2 %		
	9,16	91,6 %		
	9,42	94,2 %		
	10,63	106,3 %		
20	20,21	101,05 %	97,58±2,40	2,46 %
	19,68	98,42 %		

19,53	97,63 %
19,21	96,05 %
18,95	94,75 %

Berdasarkan hasil (tabel 2) didapat rata – rata % *recovery* sebesar 85,20% pada kadar 1 µg/mL, 98,94% pada kadar 10 µg/mL dan 97,58% pada kadar 20 µg/mL. Dari data yang disebutkan diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa hasil dapat diterima karena sudah sesuai dengan syarat keberterimaan dari parameter akurasi yaitu nilai % *recovery* 85–115% (FDA, 2001).

3. LOD (*Limit of Detections*)

LOD ialah kadar terkecil suatu analit dalam sampel yang masih memberikan respon signifikan dan masih dapat terdeteksi (Harmita, 2004). Langkah yang dilakukan untuk mendapatkan data LOD ialah dengan melakukan uji sensitivitas dengan spektrofotometer, pada range kadar 0,02 µg/mL-0,05 µg/mL. Pada kadar 0,02 µg/mL didapatkan hasil absorbansi sebesar -0,017, sehingga dianggap tidak terdeteksi. Untuk

kadar 0,03 µg/mL didapat hasil 0,021. Kadar 0,04µg/mL hasil absorbansi 0,027. Dan pada kadar 0,05 µg/mL didapatkan hasil absorbansi sebesar 0,029. Kesimpulan yang dapat diambil ialah nilai LOD untuk glibenklamid dalam darah ialah kadar 0,03 µg/mL.

Penetapan Kurva Baku

Tujuan pembuatan kurva baku ialah untuk mengetahui hubungan antara absorbansi dan konsentrasi. Sebelumnya disiapkan larutan standar glibenklamid dengan konsentrasi 0,1 mg/mL. Range konsentrasi larutan baku yang digunakan antara 0,9- 22,78 µg/mL. Variasi konsentrasi larutan standar glibenklamid dan hasil absorbansinya dapat dilihat pada tabel 3. Setelah nilai konsentrasi dimasukkan sebagai X dan nilai absorbansi dimasukkan sebagai Y dalam persamaan regresi linier diperoleh hasil berupa persamaan berikut $y = 0,045x - 0,019$ dengan nilai $r = 0,997$

Tabel 3. Kurva baku glibenklamid

No.	Konsentrasi (%)	<i>V stok</i> (0,1 mg/mL)	Absorbansi	Persamaan regresi linear
1.	22,78	1,10 mL	0,480	
2.	10,12	0,51 mL	0,237	a = 0,045
3.	4,50	0,22 mL	0,128	b = 0,019
4.	2,00	0,10 mL	0,104	r = 0,997
5.	0,89	0,04 Ml	0,045	

Hasil Farmakokinetik

Metode residual adalah metode yang digunakan untuk menetapkan parameter farmakokinetika glibenklamid pada penelitian ini. Beberapa parameter farmakokinetika yang digunakan pada fase absorpsi adalah K_a , t_{maks} , C_p $_{maks}$ serta AUC. Pada fase distribusi yang digunakan parameter V_d , dan untuk fase eliminasi parameter yang digunakan K , $t_{1/2}$, dan Cl_T . Kadar glibenklamid dalam darah dari kelompok kontrol maupun perlakuan perlu diketahui terlebih dahulu untuk menentukan hasil dari berbagai parameter farmakokinetika

yang telah ditentukan sebelumnya. Kelompok kontrol yang dimaksud ialah kelompok yang hanya diberi glibenklamid secara oral dengan dosis 5 mg/kgBB. Sedangkan untuk kelompok perlakuan yaitu kelompok yang diberi glibenklamid oral dengan dosis 5 mg/kgBB bersamaan dengan ekstrak bekatul beras hitam dengan dosis 200 mg/kgBB. *Independent sample T test* merupakan metode yang digunakan untuk menganalisis data yang didapat dari kelompok kontrol ataupun dari kelompok perlakuan.

Tabel 4. Hasil berbagai parameter farmakokinetika setelah diberi perlakuan

Parameter farmakokinetik	Kontrol (glibenklamid)	Perlakuan (glibenklamid + bbh)	Beda perlakuan (%)
K (jam)	0,365 ± 0,196	0,413 ± 0,059	13,150*
Ka (jam)	0,437 ± 0,186	0,630 ± 0,207	44,164
t _{1/2} (jam)	2,532 ± 1,701	1,682 ± 0,227	- 33,570
t _{maks} (jam)	3,022 ± 1,642	1,990 ± 0,401	-34,149
Cp _{maks} (mg.jam/mL)	3,860 ± 2,989	3,280 ± 3,168	-15,025
AUC] _{0-∞} (mg.jam/mL)	25,977 ± 13,978	18,218 ± 16,803	-29,868
Vd (L/kgBB)	0,187 ± 0,103	0,134 ± 0,097	-28,342
Cl _t (L/jam)	0,055 ± 0,017	0,052 ± 0,035	-5,454

Keterangan : (*) = perubahan yang signifikan, (+) = mengalami kenaikan, (-) = mengalami penurunan

Dilihat dari tabel 4, terjadi perubahan hasil pada beberapa parameter farmakokinetika. Parameter primer meliputi Ka, Cl_t dan Vd. Hasil parameter Ka mengalami peningkatan sebesar 44,164%. Sedangkan untuk parameter Cl_t dan Vd terjadi penurunan sebesar -5,454% dan -28,342%. Parameter sekunder meliputi K dan t_{1/2}. Memiliki hasil persen beda perlakuan yakni peningkatan pada K sebesar 13,150% dan penurunan nilai t_{1/2} sebesar -33,570%. Sedangkan parameter turunan meliputi t_{maks}, Cp_{maks} dan AUC terjadi penurunan pada semua parameter turunan sebesar -34,149% pada t_{maks}, -15,025% pada Cp_{maks} dan -29,868% pada AUC. Parameter Cl_t mengalami penurunan disebabkan karena harga K yang meningkat. Peningkatan harga Ka menyebabkan harga Cp mak dan t mak menurun (Shargel & Yu, 2005)

Hasil dari parameter primer (Ka, Cl_t dan Vd) tidak terdapat hasil yang signifikan karena memiliki nilai P > 0,05. Untuk parameter sekunder (K dan t_{1/2}) terdapat satu parameter yang mengalami perubahan signifikan yaitu pada parameter K yang memiliki nilai P sebesar 0,042. Pada parameter turunan (t_{maks}, Cp_{maks} dan AUC) memiliki nilai P > 0,05 sehingga

dianggap tidak ada perubahan yang bermakna. Peningkatan harga K dan Ka menyebabkan penurunan pada nilai parameter farmakokinetika yang lain yaitu t_{1/2}, t_{maks}, Cp_{maks}, AUC, Vd dan Cl_t.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Profil farmakokinetika glibenklamid tidak mengalami perubahan dengan penggunaan secara bersamaan antara glibenklamid dengan ekstrak bekatul beras hitam. Parameter farmakokinetika primer dari penggunaan secara bersamaan antara glibenklamid dengan ekstrak bekatul beras hitam mendapatkan hasil, nilai Ka = 0,630 ± 0,207 jam, harga Vd = 0,134 ± 0,097 L/kgBB dan harga Cl_t = 0,052 ± 0,035 L/jam. Tidak terdapat hasil yang signifikan karena nilai P > 0,05.

Saran

Pada penelitian farmakokinetika perlu hewan uji yang lebih besar karena serum yang diperlukan sangat banyak, mungkin dapat menggunakan kelinci atau anjing.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI. (2005). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Eapen, C., Prasanth, V. G., & Rai, A. (2012). Development of UV Spectrometric Method of Glibenclamide (Glyburide) in Bulk and Pharmaceutical Formulations, *4*(1), 356–360.
- Food and Drug Administration (FDA), 2001, Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, *Center for Drug Evaluation and Research*, 4-6.
- Gohil, K., & Patel, J. (2007). Herb-drug interactions: A review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Indian Journal of Pharmacology*, *39*(3), 129–139. doi:10.4103/0253-7613.33432
- Harmita, 2004, *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Penggunaannya*, *1* (3), 117–135.
- Ibrahim, M. I., & Hegazy, A. I. (2009). Iron Bioavailability of Wheat Biscuit Supplemented by Fenugreek Seed Flour. *World Journal of Agricultural Sciences*, *5*(6), 769–776.
- Kaneda, I., Kubo, F., & Sakurai, H. (2006). Antioxidative Compounds in the Extracts of Black Rice Brans. *Journal of Health science*, *52*(5) 495-511 (2006), *52*(5), 495–511.
- Nursalim, y, & Razali, Z. (2007). *Bekatul Makanan yang Menyehatkan*. Jakarta: Argo Media Pustaka.
- Rashid, A., Ahmad, M., Minhas, M. U., Hassan, I. J., & Malik, M. Z. (2014). Pharmacokinetic Studies of Metformin and Glibenclamide in Normal Human Volunteers, *27*, 153–159.
- Theresia, R. (2012). *Potensi Ekstrak Etanol Daun Wungu (Graptophyllum pictum (L.) Griff) pada Tikus Sprague-Dawley Diabetes yang Diinduksi Aloksan*. Institut Pertanian Bogor.
- Utaminingsih, E. (2015). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Bekatul Beras Hitam (Black Rice Bran) Terhadap Kadar Insulin Darah Pada Tikus Hiperglikemik*. Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Wahyuni, A. S., & Munawaroh, R. (2014). *Peningkatan Nilai Ekonomi Bekatul Beras Hitam Sebagai Obat Antidiabetes: Kajian Farmakologi dan Fitokimia*. Surakarta.