

Research Article

Efek Asam Askorbat Menurunkan Indeks Aterogenik dan Kadar Gula Darah Tikus (*Rattus norvegicus* L.) Diabetes Mellitus Induksi Aloksan

Sunarti^{1,2*}, Elly Wahyudin¹, Hasyim Kasim¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

ABSTRAK

INFO ARTIKEL

Dikirim : 16 Okt. 2021

Revisi: 20 Jan. 2022

Diterima: 30 Jan. 2022

*Corresponding Author:

Sunarti,

Fakultas Farmasi,
Universitas Hasanuddin,
Makassar
email:tantizainal12@gmail.com

Abstrak: Senyawa antioksidan diketahui dapat meningkatkan indeks aterosklerosis dan sekresi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran asam askorbat sebagai pengatur aterosklerosis dan kadar gula darah pada kondisi diabetes (DM). Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan 20 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.) dengan berat badan 180-300 g, umur 23 bulan, sebagai hewan percobaan. Setelah aklimatisasi selama satu minggu, tikus tidak diberi makan semalaman dan keesokan harinya diinduksi aloksan dengan dosis 145 mg/kg berat badan (BB). Tiga hari kemudian, darah diambil melalui vena ekor tikus untuk menguji gula darah. Indeks arteriosklerosis (AI) ditentukan dengan rumus (kolesterol HDL total)/HDL. Sebagai hewan percobaan, tikus dengan kadar glukosa darah 200 mg/dl atau lebih dipilih dan dibagi menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. kelompok I pakan standar; Kelompok II mendapat diet standar majemuk dan metformin; Kelompok III diberi diet standar dan asam askorbat dan kelompok IV diberi diet standar dan kombinasi metformin dan asam askorbat. Pada awal diabetes, berat tikus dikurangi dari 240 g menjadi 220 g. Namun, setelah 2 minggu terapi asam askorbat, berat badan stabil, gula darah turun 65,57 dan 324,94 mg/dl menjadi 111,88 mg/dl, dan indeks arteriosklerosis menurun dari 0,324 menjadi 0,320.

Kata kunci: Aloksan, Asam askorbat, Diabetes mellitus, Gula darah.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan global di dunia. World Health Organization (WHO) (2014)

menyatakan bahwa 347 miliar penduduk dunia menderita diabetes dan pada tahun 2030 diabetes diprediksi menjadi penyebab kematian utama ke tujuh di dunia. Salah satu pemicu DM adalah stres oksidatif di dalam tubuh (Winarsi and Purwanto 2010; Balqis, Ramdhani, and Amelia 2021). Stres oksidatif, berkaitan dengan tingginya resiko penyakit kardiovaskuler (PKV), yang ditunjukkan oleh rendahnya kadar HDL

Baru-baru ini, Winarsi (2010) menemukan bahwa daun kapulaga memiliki potensi antioksidan *in vitro* yang lebih tinggi daripada batang kapulaga. Kemungkinan ini tercermin dari kandungan flavonoid dan vitamin C. Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa senyawa antioksidan dapat memodulasi kadar gula darah dengan meningkatkan indeks aterosklerosis dan sekresi insulin (Winarsi and Purwanto 2010; Damiti et al. 2021). Agen hipoglikemik oral yang tersedia saat ini tidak menunjukkan perubahan yang berarti pada stres oksidatif pada pasien diabetes (Apriani, Mutiara, and Ekaputri 2021). Oleh karena itu, perlu dicari alternatif yang dapat dikombinasikan dengan pengobatan modern yang memiliki potensi yang jelas sebagai antioksidan. Bukti apakah asam askorbat dapat menurunkan kadar gula darah sangat penting dan harus diuji pada tikus yang diinduksi aloksan.

MATERIAL DAN METODE

Material

Penelitian eksperimental yang menggunakan rancangan acak lengkap ini merupakan lanjutan temuan Winarsi *et al.*, (2013). sebagai hewan percobaannya digunakan 20 ekor tikus (*Rattus norvegicus* L.) jantan, umur 2-3 bulan, dengan berat 180-300 gram. Setelah dilakukan aklimatisasi selama 1 minggu, tikus dipuasakan semalam, lalu keesokan harinya diinduksi aloksan dengan dosis 145 mg/kg berat badan (BB). Setelah tiga hari tikus diuji kadar gula darahnya dengan mengambil darah melalui vena ekor. Sampel darah diambil melalui vena lateralis ekor tikus. Tikus dengan kadar glukosa > 200 mg/dL, sebagai hewan percobaan.

Metode

Intervensi Hewan Percobaan

Tikus yang telah hiperglikemia kemudian dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing 5 ekor. Kelompok I, diberi pakan standar; kelompok II, diberi pakan standard an metformin; kelompok III, diberi pakan standard an asam askorbat, dan kelompok IV, diberi pakan standard an kombinasi metformin-asam askorbat.

Evaluasi aktivitas antidiabetes

Penimbangan BB dan pengambilan sampel darah tikus dilakukan 3 kali yaitu *baseline* (saat tikus dinyatakan menderita diabetes), dilanjutkan 1 dan 2 minggu setelah intervensi. Sampel darah sebanyak 3 mL diambil melalui vena ekor, setelah tikus dianestesi menggunakan eter. Darah disentrifuge dengan kecepatan 3.000 rpm, selama 10 menit. Bagian plasma dilakukan pengujian kadar kolesterol total dan HDL dengan metode enzimatik guna menghitung indeks atherogenik (IA) (Sari et al. 2020; Paulina, Asni, and Gaffar 2015). IA dihitung berdasar rumus:

$$IA = \frac{(\text{kolesterol total} - \text{HDL})}{\text{HDL}}$$

Keterangan :

IA : Indeks Aterogenik

HDL : High Density Lipoprotein

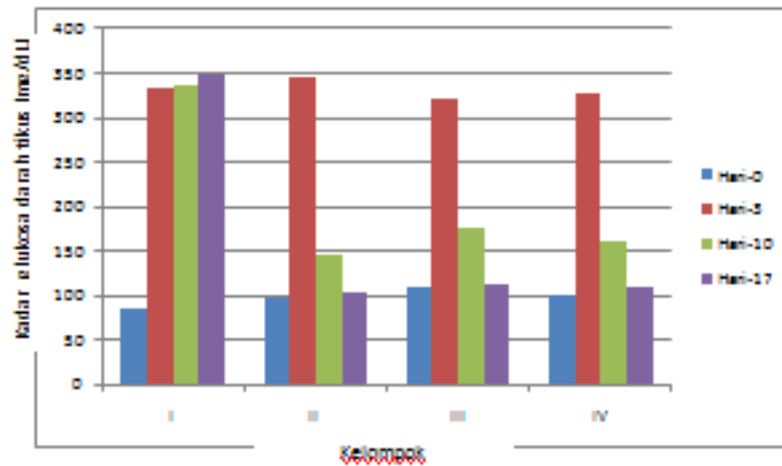
Analisis Statistik

Data dari penelitian ini diuji secara statistik menggunakan *one-way analysis of variance* (ANOVA) dan uji jarak berganda Duncan (DMRT). Perbedaan yang signifikan antara perawatan diidentifikasi dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL

Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes

Berdasarkan hasil penelitian, Persentase penurunan gula darah tikus dapat dilihat pada gambar 1. Setelah pemberian terapi metformin 850 mg, pada hari ke-10 mengalami penurunan sebesar 58,29% dan hari ke-17 mengalami penurunan sebesar 69,96%. Setelah pemberian asam askorbat 100 mg mengalami penurunan pada hari ke-10 sebesar 45,62 % kemudian pada hari ke-17 mengalami penurunan sebesar 65,57 %. Kombinasi metformin dan asam askorbat pada hari ke10 mengalami penurunan sebesar 51,18 % dan pada hari ke-17 mengalami penurunan sebesar 66,92%. Jadi, yang paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus adalah terapi metformin tunggal yaitu dengan penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-17 mencapai 69,96 % dibandingkan dengan terapi asam askorbat tunggal atau kombinasi metformin dan asam askorbat.

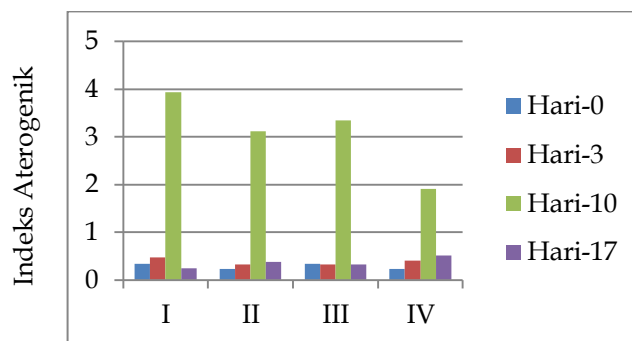


Gambar 1. Histogram hasil pengukuran rata-rata kadar glukosa darah tikus (I : Kelompok kontrol; II : Kelompok terapi metformin 850 mg; III : Kelompok terapi asam askorbat 100 mg; IV : Kelompok kombinasi metformin dan asam askorbat

Analisis ANOVA menunjukkan nilai signifikansi pada perlakuan hari ke 10 yaitu dengan nilai signifikansi $<0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh signifikan antar kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan pada tiap perlakuan, maka perlu dilakukan uji lanjut dengan menggunakan *posthoc Duncan*.

Indeks Aterogenik Tikus Diabetes

Nilai indeks aterogenik semua perlakuan pada hari ke-3 mengalami peningkatan dibandingkan pada hari ke-0 (Gambar 2). Artinya, bahwa induksi alloxan mengakibatkan tikus diabetes dan meningkatnya IA. Setelah 1 minggu intervensi yaitu pada hari ke-10, IA ketiga kelompok tikus percobaan tersebut mengalami peningkatan dari 0,327 menjadi 3,121 terjadi pada kelompok yang diberi terapi metformin.



Gambar 2. Histogram Hasil Rata-Rata Indeks Aterogenik Tikus (I: kelompok kontrol; II: kelompok terapi metformin 850 mg; kelompok terapi asam askorbat 100 mg; IV: kelompok kombinasi metformin dan asam askorbat

Analisis statistik menggunakan *one way* ANOVA dengan taraf signifikansi 99%. Setelah memenuhi syarat, uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov test dan uji homogenitas dengan Levene test. Analisis ANOVA menunjukkan nilai $p > 0,005$ pada semua perlakuan maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh signifikan antar kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara ketersediaan dan kebutuhan insulin. Jenis diabetes secara klinis diklasifikasikan menjadi diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2, dan diabetes tipe 1 (diabetes mellitus tergantung insulin) adalah suatu kondisi di mana produksi insulin tidak mencukupi di pankreas. Kondisi ini hanya dapat diobati dengan insulin eksternal. Diabetes melitus tipe 2 (insulin-dependent diabetes mellitus) adalah resistensi insulin yang terjadi karena insulin tidak bekerja secara optimal pada sel target insulin, seperti sel otot, sel lemak, dan sel hati, hingga mencapai kadar normoglikemik (Fitri, Abrori, and Dharmawan 2020; Siregar, Iryani, and Sofjeni 2013).

Pada penelitian ini, kami memperoleh bahwa yang paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus adalah terapi metformin tunggal yaitu dengan penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-17 mencapai 69,96 % dibandingkan dengan terapi asam askorbat tunggal atau kombinasi metformin dan asam askorbat. Penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian vitamin C tidak begitu signifikan dengan penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian glimepiride. Ini karena mekanisme kerja vitamin C dalam pengobatan hiperglikemia berbeda dengan glimepiride. Sebagai antioksidan, vitamin C dapat menghambat kerusakan oksidatif pada sel dengan mengurangi efek negatif dari kelebihan oksidan yang disebabkan oleh gula darah tinggi. Peran vitamin C pada diabetes adalah sebagai penghambat enzim aldose reductase (AR). Enzim AR dapat mengubah kelebihan glukosa menjadi sorbitol, sehingga akumulasi sorbitol mungkin disebabkan oleh hiperglikemia. AR dihambat oleh vitamin C untuk mencegah penumpukan sorbitol, yang dapat menyebabkan kerusakan sel. Manfaat lain dari vitamin C sebagai antioksidan adalah meminimalkan pembentukan produk akhir glikasi (AGEs). Selama hiperglikemia, AGE x terakumulasi di berbagai jaringan (Setiawan and Suhartono 2005; Yasin, Kartasurya, and RMD 2016).

Pada penelitian ini kami memperoleh nilai indeks aterogenik semua perlakuan pada hari ke-3 mengalami peningkatan dibandingkan pada hari

ke-0. Artinya, bahwa induksi alloxan mengakibatkan tikus diabetes dan meningkatnya IA. Setelah 1 minggu intervensi yaitu pada hari ke-10, IA ketiga kelompok tikus percobaan tersebut mengalami peningkatan dari 0,327 menjadi 3,121 terjadi pada kelompok yang diberi terapi metformin. Berbeda halnya dengan kelompok tikus yang diberi terapi kombinasi metformin dan asam askorbat yang mengalami peningkatan dari 0,407 menjadi 1,901. Dengan demikian, sekresi dan disfungsi insulin tidak hanya mempengaruhi kadar gula darah, tetapi juga kadar kolesterol dan trigliserida. Diabetes juga dikaitkan dengan penurunan HDL, suatu bentuk kolesterol baik yang berperan dalam membuang kelebihan lemak dari darah (Ahmad and Crandall 2010). Artinya, pada diabetes terjadi peningkatan indeks arteriosklerosis. HDL rendah dikombinasikan dengan trigliserida tinggi dapat meningkatkan penumpukan plak di dinding arteri, akhirnya menyumbat dinding arteri, yang menyebabkan serangan jantung dan stroke (Hegazi et al. 2003; Wattanakit et al. 2007). Oleh karena itu, perlu untuk memantau peningkatan IA dan segera mengurangnya. Dua minggu setelah intervensi, yaitu pada hari ke-17, indeks arteriosklerosis menurun pada semua kelompok eksperimen baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan obat.

KESIMPULAN

Pemberian asam askorbat menunjukkan perbaikan indeks aterogenik penurunan gula darah sebesar 65,57%, tidak berbeda nyata dengan penurunan kadar gula darah menggunakan terapi metformin sebesar 69,96% tunggal maupun kombinasi antara metformin dan asam askorbat sebesar 66,92%.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berkontribusi sama

PENDANAAN

Tidak Disebutkan

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Leena A, and Jill P Crandall. 2010. "Type 2 Diabetes Prevention: A Review." *Clinical Diabetes* 28 (2): 53–59.
- Apriani, Mareda, Ratna Mutiara, and Choirunnisa Ekaputri. 2021. "Analisis Perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Kota Bogor Jawa Barat." *Journal of Experimental and Clinical Pharmacy* 1 (2): 112–20.
- Balqis, Asyifa Yan, Humaira Ramdhani, and Eria Khoirunisa Amelia. 2021. "Perkembangan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Pasien Yang Terinfeksi COVID-19." *Journal of Experimental and Clinical Pharmacy* 1 (2): 121–42.
- Damiti, Sukmawati A, Ysrafil Ysrafil, Zaenal Abidin, Rahmawati Rahmawati, Vyani Kamba, Hartati Hartati, Pratiwi Yahya Ishak, and Ghaita Zahira Sopha Yusuf. 2021. "Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Tembelean (*Lanatana Camara Linn.*) Secara In Vitro Menggunakan Metode Stabilitas Membran Sel Darah Merah." *Journal of Experimental and Clinical Pharmacy* 1 (1): 47–55.
- Fitri, Indi Kamilia, Cholis Abrori, and Dion Krismashogi Dharmawan. 2020. "The Effectiveness of Vitamin C Addition to Blood Glucose Levels of Hyperglycemic Mice with Glimperide Treatment." *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 6 (3): 149–56.
- Hegazi, Refaat A F, Kim Sutton-Tyrrell, Robert W Evans, Lewis H Kuller, Steven Belle, Monica Yamamoto, Daniel Edmundowicz, and David E Kelley. 2003. "Relationship of Adiposity to Subclinical Atherosclerosis in Obese Patients with Type 2 Diabetes." *Obesity Research* 11 (12): 1597–1605.
- Paulina, Ariza Julia, Enikarmila Asni, and Mardhiah Gaffar. 2015. "Pengaruh Lama Pemberian Diet Aterogenik Terhadap Indeks Aterogenik Serum Rattus Novergicus Strain Wistar Jantan." Riau University.
- Sari, Kartika Aulia, Rismawati Yaswir, Tuty Prihandani, and Efrida Efrida. 2020. "Korelasi Kadar Adiponektin Dengan Indeks Aterogenik Plasma Pada Penyandang Obes." *Jurnal Kesehatan Andalas* 9 (3): 343–50.
- Setiawan, Bambang, and Eko Suhartono. 2005. "Stres Oksidatif Dan Peran Antioksidan Pada Diabetes Melitus." *Majalah Kedokteran Indonesia* 55 (2): 87–90.
- Siregar, Sri Hastuti, Iryani Iryani, and Erda Sofjeni. 2013. "Uji Bioaktivitas

Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Mencit Putih (*Mus Musculus* L.) Jantan." *Periodic* 2 (2): 113-16.

Wattanakit, Keattiyot, Aaron R Folsom, Daniel A Duprez, Beth D Weatherley, and Alan T Hirsch. 2007. "Clinical Significance of a High Ankle-Brachial Index: Insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." *Atherosclerosis* 190 (2): 459-64.

Winarsi, Hery, and Agus Purwanto. 2010. "Soy Germed Protein plus Zn as an Inducer Insulin Secretion on Type-2 Diabetes Mellitus." *HAYATI Journal of Biosciences* 17 (3): 120-24.

Yasin, Yade Kurnia, Martha I Kartasurya, and R K RMD. 2016. "Pengaruh Kombinasi Vitamin c Dan Vitamin e Terhadap Kadar Malondialdehid Plasma Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2." *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)* 4 (1): 1-8.