

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

(Airlangga Journal of Pharmacy)

ISSN 0852-1050

VOL.9 No.1, APRIL 2011



NERBIT
KULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

- Penanggung jawab** : Dr. H. Umi Athiyah, MS. Apt.
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Redaksi**
- Ketua** : Prof. Dr. rer.nat. H. Moh. Yuwono, Apt., MS.
Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt., MS.
- Anggota** : Prof. Dr. Amirudin Prawita, Apt.
Prof. Dr. Purwanto, Apt.
Prof. Dr. Hj. Widji Soerarti, Apt., DEA
Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS.
Prof. Dr. Wahono Sumaryono, Apt., APU
Prof. Dr. Sukardiman, Apt., MS.
Dr. rer.nat Mulja Hadi Santosa, Apt.
Dr. Hj. Isnaeni, Apt., MS
Dr. Suharjono, Apt., MS
Dr. Djoko Agus Purwanto, Apt., MSi
Dr. Bambang Prajogo, Apt., MS
Dra. Esti Hendradi, MS., Ph.D.
Dra. Lisa Pristianty, MSi., MM
Dr. Budi Suprapti, Apt., MS
- Redaksi Pelaksana** :
- Ketua** : Drs. Abdul Rahman, Apt., MSi
- Sekretaris** : Drs. Achmad Toto Poernomo, Apt., MSi
- Anggota** : Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si, Apt., M.Clin.Pharm.
Azza Faturrohmah, S.Si, Apt., MSi
Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si., Apt, MSi
Rr. Retno Widyowati, S.Si., Apt., MSc.
- Alamat Redaksi** : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Telp. (031) 5033710 Fax. (031) 5020514
Surabaya 60286
e-mail : achmad.toto.p@gmail.com, farmasi@unair.ac.id

Editorial

(Volume 9, No.1 April 2011)

Setelah sedikit mengalami hambatan maka Majalah Farmasi Airlangga dapat terbit lagi untuk memaparkan hasil-hasil penelitian para pakar ilmu kefarmasia. Redaksi meminta maaf kepada para kontributor dan pembaca karena keterlambatan penerbitan. Hambatan penerbitan semacam ini akan dapat diatasi jika partisipasi kita semua dalam menulis dan membina majalah kita ini ditingkatkan. Oleh karena itu Redaksi mengharapkan sumbangan artikel dari berbagai bidang kajian dalam lingkup ilmu kefarmasian, agar majalah ini bisa kita manfaatkan bersama. Pada edisi kali ini Majalah Farmasi Airlangga menyuguhkan sejumlah artikel yang sangat berguna untuk menambah pengetahuan dan pustaka bagi kita semua dalam mengembangkan keilmuan yang ditekuni.

Pada nomor ini redaksi mengemukakan hasil-hasil penelitian di berbagai bidang ilmu kefarmasian. Antara lain dapat dikemukakan artikel yang membahas Identifikasi Obat Kategori Off-label pada Berbagai Kasus Obstetri Ginekologi di Rumah Sakit. Tidak kalah menarik adalah artikel tentang Validasi Metode penetapan kadar parasetamol dan ibuprofen dalam campuran. Artikel-artikel yang sangat berguna untuk menambah pengetahuan dan tentunya dapat diterapkan di lingkungan kita masing-masing. Selain itu juga dikemukakan hasil penelitian dalam bidang bahan alam yaitu pencarian obat antimalaria dari kulit batang dan daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*). Selain itu masih ada beberapa artikel lain yang kami suguhkan dan mempersilahkan pembaca untuk memberikan apresiasi terhadap hasil-hasil yang sudah dicapai oleh para peneliti.

Akhirnya redaksi mengucapkan banyak terima kasih kepada para penyumbang artikel dan masih sangat mengharap kiriman artikel dari berbagai kajian ilmu dalam ilmu Farmasi.

Surabaya, April 2011

Redaksi

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

Volume 9 Nomor 1 2011

DAFTAR ISI

	Hal
Editorial.....	i
Daftar Isi Majalah Farmasi Airlangga Vol.9 No.1 April 2011	ii
Sintesis Senyawa Baru N-Benzoilfenilurea Dan Uji Aktivasnya Sebagai Penekan Susunan Saraf Pusat Bambang Tri Purwanto	1
Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol 80% Kuit Batang Dan Daun <i>Artocarpus Heterophyllus</i> Lmk. (Nangka) Terhadap <i>Plasmodium Berghei</i> <i>In Vivo</i> Niniet Febrianty, Achmad Fuad Hafid, Aty Widyawaruyanti	5
Identifikasi Obat Kategori <i>Off-Label</i> Pada Berbagai Kasus Obstetri Ginekologi Yulistiani, Khoirotn Nisak, Dewi Wara Shinta	10
Mekanisme Molekular Antidiabetika Vanadil Sulfat Junaidi Khotib, Debra Dorothea, Elisabet Kasih, Nur Palestin, Pharmasinta Putri H, Imam Susilo.....	16
Profil Peresepan Obat Antidiabetika Oral Di Beberapa Apotek Di Surabaya Ika Riskayanti, Yunita Nita, I Nyoman Wijaya.....	22
Profil Antibiotika Pada Peresepan Serbuk Terbagi di Apotek Wilayah Surabaya I Nyoman Wijaya, Arie Sulistyarini, Catur D.S.	30
Upaya Peningkatan Kemampuan UMKM (Usaha Makanan Kecil Menengah) di Surabaya Dalam Pembuatan Makanan Yang Baik (CPMB), Higienis Dan Halal Suzana*, Noor Erma NS.*, Sugijanto*).....	35
Validasi Metode KCKT untuk Penetapan Kadar Campuran Parasetamol dan Ibuprofen dalam Tablet Simulasi Djoko Agus Purwanto, Vivi Erina Puspayanti, Amirudin Prawita.....	40

Gambar Sampul : Budidaya Tanaman Obat *Rheum officinale* di B2P2TOOT Tawangmangu

Mekanisme Molekular Antidiabetika Vanadil Sulfat

Junaidi Khotib¹, Debra Dorotea¹, Elisabet Kasih¹, Nur Palestin¹, Pharmasinta Putri H¹, Imam Susilo²

1. Departemen Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2. Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Previous study showed that vanadyl sulphate can effectively lowered blood glucose level in streptozotocin- induce diabetic mice. This study is aimed to reveal the molecular mechanism of vanadyl sulphate in lowering blood glucose level. Diabetic mice were given vanadyl sulphate suspension in CMC-Na once a day for 7 days with the following dosage, 3, 30, 100 mg/kg body weight. On day 28, mice were sacrifice and the muscle, liver, adipose tissue and pancreas were taken. Histochemistry staining with haematoxyllin-eosin and fuchsin aldehyde was conducted to observe changes in sellular structure. Changes in molecular level were observed by immunohystochemistry-approach with insulin, glucose transporter-4 telomerase and apoptosis antibody receptors. Results showed that vanadyl sulphate can imporove the morphology of muscle, liver, adipose and β -pancreas cells that were damaged in streptozotocin- induced diabetes. Muscle cells showed significant increase in diameter and glicogen sorage also increased. Fatty cells in the liver also decrease and damage of fatty cells also decrease. These improvement were in correlation with the increase in the activity of insulin receptor and glucose transporter-4 caused by vanadyl sulphate medication.

Keywords : Diabetes mellitus, vanadyl sulphate, protein phosphorylation, glut-4, telomerase

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang berhubungan dengan proses metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang ditandai dengan hiperglikemia, sehingga menyebabkan komplikasi kronik seperti mikrovaskular, makrovaskular, serta neuropati (Cook et al, 2008). Di Indonesia terdapat 8,4 juta penderita DM saat ini dan angka ini menempatkan Indonesia peringkat keempat di dunia. Survey di beberapa rumah sakit menunjukkan bahwa jumlah pasien DM yang menjalani rawat inap maupun rawat jalan menempati urutan pertama dari seluruh penyakit endokrin (Departemen Kesehatan RI, 2005). World Health Organization (WHO) mengestimasi bahwa lebih dari 180 juta penduduk di dunia menderita DM dan diperkirakan akan menjadi lebih dari dua kalinya pada tahun 2030. Pada tahun 2005, terdapat 1,1 juta orang meninggal karena *diabetes mellitus*. Hampir 80% kasus kematian karena DM terjadi pada negara dengan pendapatan rendah dan sedang (WHO, 2006).

DM berdasarkan etiologinya dikelompokkan menjadi dua kelompok besar yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 disebabkan oleh defisiensi insulin absolut, terjadi pada 5%-10% kasus DM sedangkan DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif, terjadi pada 90%-95% kasus DM (Cook et al, 2008). Penderita DM tipe 1 mutlak membutuhkan pemberian insulin eksogen (Nolte & Karam, 2007). Pada terapi DM tipe 2, jika terapi non-farmakologis tidak berhasil maka dilakukan terapi dengan obat

antidiabetika oral (OAD) monoterapi hingga terapi kombinasi. Bila belum mampu mencapai kondisi seperti yang diinginkan maka dilakukan pemberian insulin eksogen (Triplitt et al, 2005). Penggunaan OAD dapat memberikan efek samping yang merugikan. *Sulfonylurea* dan *non-sulfonylurea secretagogues* memiliki lama kerja yang panjang dan dapat menyebabkan hipoglikemia. Biguanida menyebabkan rasa tidak nyaman pada abdomen, diare, anoreksia, dan memberikan rasa logam. Obat golongan α -glukosidase inhibitor dapat menyebabkan perut kembung, flatulen, dan diare. Terapi insulin jangka panjang dapat menimbulkan efek hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Selain itu pemakaian insulin dan OAD dapat menyebabkan resistensi insulin (Triplitt et al, 2005).

Untuk itu diperlukan penelitian dalam upaya pengembangan antidiabetika yang poten dan bekerja spesifik sehingga efek samping dapat ditekan. Beberapa penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa senyawa yang mengandung vanadium mampu secara efektif menurunkan kadar glukosa darah pada hewan coba yang menderita DM. Senyawa vanadil sulfat merupakan garam inorganik dari logam vanadium, yang mampu berikatan secara spesifik dengan *protein tyrosine phosphatase* (PTPase) yang merupakan bagian dari reseptor insulin. Beberapa ahli menduga ikatan vanadium dengan PTPase menyebabkan aktivitas *insulin signaling* menjadi lebih panjang sehingga penurunan kadar glukosa dalam darah dapat berjalan dengan lebih optimal.

(Cam *et al*, 1999). Selanjutnya, penelitian ini menggunakan beberapa pendekatan untuk mengetahui mekanisme molekular yang mendasari efek tersebut. Aktivitas reseptor insulin, glukosa transporter 4 pada jaringan otot, adiposa dan hepar diamati dengan menggunakan metode immunohistokimia, serta struktur perubahan selular jaringan diamati melalui metode histokimia. Demikian juga dengan keberadaan sel-sel β pankreas, diamati tingkat proliferasi dan apoptosis pada islet langerhans dengan menggunakan immunohistokimia (Kumar *et al*, 2007). Sementara pengamatan morfologi jaringan pankreas yaitu jumlah sel β dan diameter islet Langerhans dengan pewarnaan *aldehyde fuchsin*. Hasil penelitian diharapkan mampu mendukung hasil penelitian yang telah ada sehingga dapat memperkuat bukti bahwa vanadil sulfat dapat digunakan sebagai obat antidiabetes oral dalam terapi farmakologis DM.

METODE PENELITIAN

Mencit (*Mus musculus*) jantan berumur 8 minggu ditempatkan secara berkelompok dalam kandang dengan temperatur $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap. Siklus terang dimulai dari jam 6 pagi hingga jam 6 malam. Selama penelitian, kebutuhan makanan dan minuman dijaga berada dalam kondisi berlebih. Untuk menginduksi terjadinya *diabetes mellitus*, mencit diinjeksi streptozotocin dalam pembawa dapar sitrat melalui rute intraperitoneal, pada hari ke-1 dengan dosis 100 mg/kg BB dilanjutkan dengan dosis 50 mg/kg BB pada hari ke-14. Pada hari ke-21 suspensi vanadil sulfat diberikan secara oral kepada kelompok perlakuan dengan dosis 5, 30, dan 100 mg/kg BB sekali sehari selama tujuh hari. Untuk mengetahui efek induksi streptozotocin dan pemberian vanadil sulfat maka dilakukan evaluasi terhadap glukosa darah pada hari ke-0, 14, 21, dan 28. Sampel darah diambil melalui ekor dengan cara melukai ekor. Kadar glukosa dalam darah diukur dengan menggunakan *On Call Plus Blood Glucose Monitoring System*®.

Pada hari ke-28, setelah pengukuran glukosa darah, dilakukan pembedahan dan pengambilan jaringan otot dan pankreas mencit dari tiap-tiap kelompok. Jaringan otot dan pankreas difiksasi dengan menggunakan *neutral buffer formalin* dan selanjutnya diproses menjadi bentukan blok parafin yang memungkinkan jaringan untuk dipotong dengan mikrotom dan dipreparasi lebih lanjut secara histokimia maupun immunohistokimia. Secara histokimia, dilakukan preparasi irisan

melintang jaringan pankreas dengan pewarnaan *aldehyde fuchsin* dan otot dengan menggunakan hematoksin eosin. Preparat irisan melintang jaringan pankreas mencit dengan pewarnaan *aldehyde fuchsin* tersebut selanjutnya dapat diamati karakteristik morfologinya, diameter islet Langerhans dengan skala *graticule*, dan jumlah dari sel β pankreasnya. Setelah itu dilakukan analisis apoptosis sel lebih lanjut secara immunohistokimia dengan menggunakan *Apo-BrdU-IHC™ DNA Fragmentation Assay Kit*. Dengan kit tersebut memungkinkan pengamatan sel yang mengalami apoptosis secara individual dengan metode *TUNEL assay*. Aktivitas reseptor insulin dan glut-4 dideteksi dengan pemberian antibodi pada jaringan otot.

Ada dua proses penting dalam *embedding* yaitu dehidrasi dan *clearing*. Jaringan yang masih basah dengan larutan formalin tidak dapat langsung dipakai. Dilakukan dehidrasi atau menghilangkan kandungan air dalam jaringan terlebih dahulu yaitu dengan menggunakan satu seri larutan alkohol yang konsentrasinya dinaikkan secara bertahap (70%, 90%, 100%). Setelah itu, dilakukan *clearing* yaitu memindahkan jaringan yang telah didehidrasi ke dalam bahan yang dapat bercampur dengan parafin yang merupakan bahan *embedding*. Bahan yang sering dipakai untuk *clearing* adalah silena. Setelah jaringan dicuci dengan silena, direndam dalam parafin, dan kemudian dipotong. Proses *embedding* sangat penting karena membantu jaringan berada dalam posisi yang tepat saat akan dipotong dengan menggunakan mikrotom. Jaringan pankreas mencit yang telah diberi parafin dipotong dengan mikrotom setebal 4-5 μm dan diletakkan pada gelas obyek. Gelas obyek diletakkan di tempat hangat selama 15 menit agar potongan jaringan lebih melekat pada gelas obyek. Jaringan yang sudah dipotong harus segera diletakkan pada gelas obyek untuk direaksikan dengan pewarna.

Untuk menganalisis sel-sel β pada jaringan pankreas digunakan *aldehyde fuchsin*. Potongan yang digunakan sebesar 5 μm , direndam dalam larutan *aldehyde fuchsin* selama 20 menit. Potongan tersebut selanjutnya dibilas dengan alkohol 70% kemudian dibilas lagi dengan aquadest. Setelah itu potongan direndam dalam larutan *alcian blue* selama 5 menit, kemudian dibilas, lalu didehidrasi dalam alkohol pekat. Tahap akhir adalah memasukkan preparat hasil pemotongan ke dalam xylena, kemudian preparat ditutup dengan *deck glass* untuk kemudian diamati. *Aldehyde fuchsin* akan memberikan warna ungu pada sel β pankreas.

Hasil pewarnaan jaringan pankreas dengan *aldehyde-fuchsin* diamati di bawah mikroskop dan diambil gambarnya. Diamati perubahan morfologi jaringan pankreas dan sel β pankreas. Pada tiap kelompok perlakuan dicari 10 lapang pandang untuk mengamati diameter islet Langerhans dan jumlah sel β yang menyusun tiap diameter islet Langerhans. Diameter islet Langerhans diukur dengan menggunakan metode *Feret's diameter* dengan bantuan alat *graticule* pada mikroskop. Diameter sel yang terukur adalah jarak maksimal antara dua garis singgung pada area islet Langerhans. *Graticule* yang digunakan memiliki panjang total 10.0 mm yang terbagi ke dalam 100 bagian skala 0.01 mm. Dengan perbesaran lensa obyektif 10x, tiap skala menunjukkan panjang spesimen sesungguhnya adalah 10 μ m. Sedangkan perhitungan jumlah sel β yang menyusun tiap islet Langerhans dilakukan secara manual.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai efek pemberian vanadil sulfat terhadap sel β pankreas mencit (*Mus musculus*) dengan DM. Mencit jantan dari galur Balb-C yang telah berumur 8 minggu sejumlah 50 ekor dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (dapar sitrat), kelompok kontrol positif (streptozotocin), dan tiga kelompok perlakuan yang diberikan vanadil sulfat dengan tiga dosis yang berbeda (5 mg/kg BB, 30 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB). Pada hari ke-1 diberikan injeksi streptozotocin 100 mg/kg BB dalam pembawa dapar sitrat dengan pH 4,8 secara intraperitoneal untuk menginduksi DM. Pada hari ke-14, diberikan injeksi kedua streptozotocin 50 mg/kg dalam pembawa dapar sitrat pH 4,8 secara intraperitoneal. Kadar glukosa darah acak (GDA) diukur pada hari ke-0, 14, dan 21.

Perubahan kadar GDA pada mencit yang diberi injeksi intraperitoneal streptozotocin 100 mg/kg BB dan 50 mg/kg BB tampak pada Tabel 1. Pada kelompok kontrol negatif yang hanya mendapat injeksi dapar sitrat intraperitoneal pH 4,8, rata-rata GDA dari hari ke-0 sampai hari ke-21 tidak menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan. Sedangkan rata-rata GDA kelompok mencit yang mendapatkan injeksi streptozotocin mengalami peningkatan secara signifikan dari $112,35 \pm 4,51$ mg/dL menjadi $226,12 \pm 17,25$ mg/dL. Dengan analisis statistika ANOVA satu arah didapatkan bahwa injeksi streptozotocin meningkatkan kadar GDA secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($F_{(1,19)} = 8,042$; $p = 0,011$).

Mencit diabetes akibat induksi streptozotocin selanjutnya diberi suspensi vanadil sulfat dalam CMC Na 0,6 % secara oral sekali sehari selama 7 hari berturut-turut (hari ke-21 hingga ke-27). Terdapat tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok mencit yang menerima vanadil sulfat dengan dosis 5, 30 dan 100 mg/kg BB. Sedangkan kelompok kontrol negatif dan kelompok positif pada hari ke-21 hingga ke-27 diberi larutan CMC Na 0,6 %. Perubahan kadar GDA diamati pada hari ke-28. Hasil pengukuran kadar GDA tampak pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar GDA Mencit setelah Mendapatkan Perlakuan selama 7 Hari dengan Vanadil Sulfat pada Berbagai Dosis

Kelompok	Kadar GDA (mg/dL \pm SE) Hari Ke-		
	0	21	28
Kontrol	126,75 \pm 9,18	124,25 \pm 18,92	109,75 \pm 10,14
Diabetes (STZ)	101,00 \pm 10,27	155,60 \pm 21,06	255,40 \pm 31,17
Vanadil Sulfat 5 mg/kg	114,80 \pm 10,03	281,80 \pm 35,45	95,60 \pm 20,43 #
Vanadil Sulfat 30 mg/kg	116,25 \pm 8,20	232,25 \pm 21,09	110,25 \pm 22,14 #
Vanadil Sulfat 100 mg/kg	122,00 \pm 8,60	242,67 \pm 30,07	62,67 \pm 21,61 #

$p < 0,001$ vs diabetes

Vanadil sulfat terbukti efektif menurunkan kadar GDA mencit dengan kondisi *diabetes mellitus*. Pengukuran kadar GDA pada hari ke-28 kelompok mencit yang mengalami *diabetes mellitus* dan mendapatkan *treatment* dengan vanadil sulfat berbagai dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok diabetes yang hanya mendapatkan larutan CMC- Na secara oral ($F_{(4,20)} = 13,716$, $p < 0,001$).

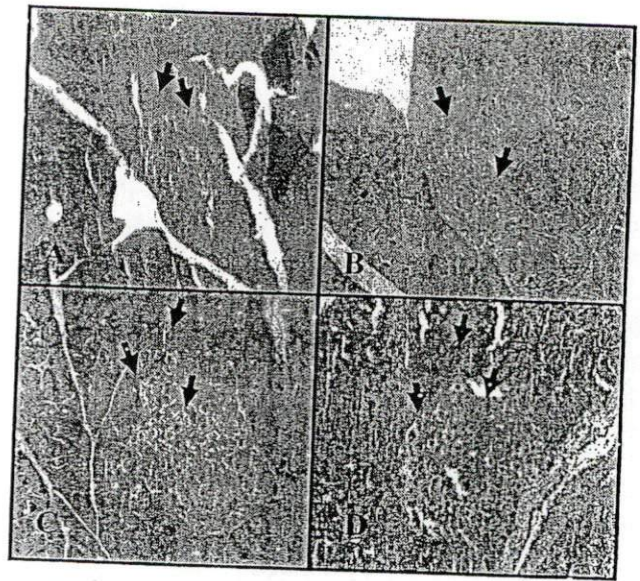
Pada irisan melintang jaringan otot nampak adanya peningkatan intensitas aktivitas insulin dengan pemberian vanadil sulfat. Peningkatan seiring dengan peningkatan dosis vanadil sulfat. Demikian juga dengan aktivitas glukosa transporter 4 (data tidak ditunjukkan). Untuk melihat perubahan histopatologi setelah *treatment* vanadil sulfat dengan 3 dosis yang berbeda, maka pada hari ke-28 dilakukan pembedahan dan preparasi jaringan pankreas mencit untuk diamati dengan pewarnaan *aldehyde fuchsin*. Hasil irisan melintang jaringan pankreas mencit dengan pewarnaan *aldehyde fuchsin* diamati perubahan morfologi pada islet Langerhansnya dengan bantuan mikroskop cahaya seperti terlihat pada Gambar 1.

Gambar 1 (B), (C), (D) memperlihatkan perubahan morfologi islet Langerhans pankreas mencit diabetes yang menerima vanadil sulfat pada tiga dosis yang berbeda dibandingkan dengan morfologi islet Langerhans pankreas mencit diabetes seperti terlihat pada Gambar 1 (A). Pada perlakuan dengan dosis vanadil sulfat 5 mg/kgBB sudah terlihat perbaikan pada islet Langerhans seperti terlihat pada Gambar 1 (B). Sel-sel β pankreas masih kabur dan batas antar sel masih tampak kurang jelas. Pada dosis vanadil sulfat yang lebih tinggi, yakni 30 mg/kg BB terdapat peningkatan jumlah dan ukuran islet Langerhans. Seperti terlihat pada Gambar 1 (C), terdapat peningkatan jumlah sel β , dan batas antar sel lebih tampak jelas. Pada dosis yang lebih tinggi lagi, yaitu 100 mg/kg BB terlihat morfologi islet Langerhans yang mengalami perbaikan hampir menyerupai kelompok kontrol positif. Terlihat adanya peningkatan jumlah serta diameter islet Langerhans yang lebih besar. Pada Gambar 1 (D) terlihat adanya peningkatan jumlah sel β dengan batas antar sel yang semakin jelas.

Pada irisan jaringan pankreas dengan pewarnaan *aldehyde fuchsin* diambil beberapa lapang pandang secara random untuk diamati diameternya dan jumlah sel β pada tiap islet Langerhans. Data hasil pengukuran diameter islet Langerhans dan perhitungan jumlah sel β tiap islet Langerhans kemudian dianalisis secara statistika dengan ANOVA satu arah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna pada diameter islet Langerhans dan jumlah sel β tiap islet Langerhans mencit dari kelompok kontrol negatif (dapar sitrat), kelompok kontrol positif (STZ), dan kelompok perlakuan dengan vanadil sulfat dengan 3 dosis yang berbeda yaitu 5 mg/kg BB, 30 mg/kg BB, 100 mg/kg BB.

Pada pemberian vanadil sulfat dengan dosis 5 mg/kg BB diperoleh diameter islet Langerhans $106,25 \pm 8,07 \mu\text{m}$, apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif tidak menunjukkan adanya perbedaan diameter islet Langerhans yang bermakna, dengan harga $p = 0,529$. Sedangkan pemberian vanadil sulfat dengan dosis 30 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB memberikan peningkatan diameter islet Langerhans yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yaitu diameternya masing-masing menjadi $207,50 \pm 15,49 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) dan $216,25 \pm 23,38 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Kelompok perlakuan dengan vanadil sulfat dosis 30 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif tidak memberikan perbedaan diameter islet

Langerhans yang bermakna, dengan harga p secara berurutan $p=0,525$ dan $p=0,290$.



Tanda \rightarrow : Sel β pankreas

Gambar 1. Irisan Melintang Pankreas Mencit dengan Pewarnaan *Aldehyde Fuchsin* dan Perbesaran 400x; Mencit Mendapatkan : STZ (A); STZ dan Vanadil Sulfat 5 mg/kg BB (B); STZ dan Vanadil Sulfat 30 mg/kg BB (C); STZ dan Vanadil Sulfat 100 mg/kg BB (D).

Tabel 2. Diameter Rata-Rata Islet Langerhans dan Jumlah Rata-Rata Sel β Pankreas Mencit dengan Pewarnaan *Aldehyde Fuchsin* pada Berbagai Kelompok Perlakuan

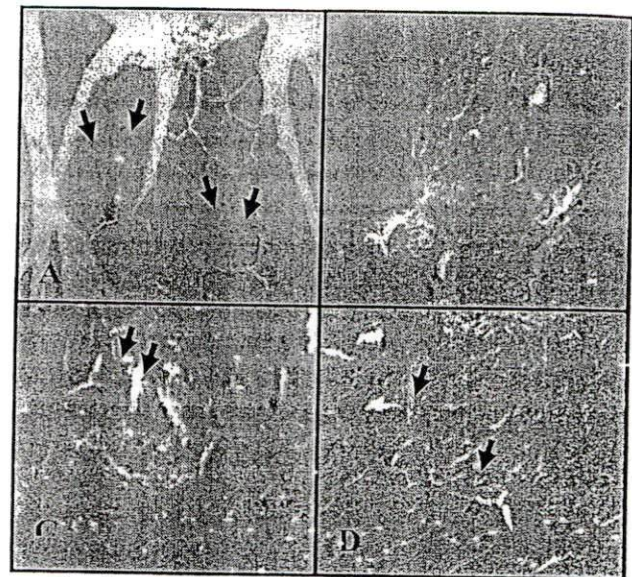
Kelompok	Jumlah rata-rata sel β tiap islet Langerhans \pm SE	Diameter rata-rata islet Langerhans \pm SE (μm)
	Kontrol positif	41,60 \pm 2,20
Kontrol negatif	134,40 \pm 11,18	194,44 \pm 16,31
Vanadil sulfat 5 mg/kg	49,80 \pm 11,01	106,25 \pm 8,07
Vanadil sulfat 30 mg/kg	94,80 \pm 13,54	207,50 \pm 15,49
Vanadil sulfat 100 mg/kg	132,80 \pm 12,48	216,25 \pm 23,38

Pemberian vanadil sulfat dengan dosis 5 mg/kg BB tidak memberikan perbedaan jumlah sel β pankreas tiap islet Langerhans yang bermakna apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, diperoleh jumlah sel β tiap islet Langerhans meningkat menjadi $49,80 \pm 11,01$ namun memiliki harga $p = 0,881$. Sedangkan pemberian vanadil sulfat dengan dosis 30 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB memberikan peningkatan

jumlah sel β yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yaitu jumlahnya masing-masing menjadi $94,80 \pm 13,54$ ($p=0,004$) dan $132,80 \pm 12,48$ ($p<0,001$). Bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan dengan vanadil sulfat dosis 100 mg/kg BB ($p=0,913$) memberikan perbedaan jumlah sel yang tidak bermakna sedangkan dengan kelompok perlakuan vanadil sulfat dosis 30 mg/kg BB masih memberikan perbedaan yang bermakna ($p=0,013$).

Selain perubahan morfologi pada jaringan pankreas, lebih lanjut dilakukan analisis imunohistokimia menggunakan pewarnaan BrdU dengan metode TUNEL. Sel β yang mengalami apoptosis terdeteksi oleh pewarnaan BrdU dengan metode TUNEL sebagai sel yang berwarna coklat tua kontras terhadap *background* yang merupakan hasil pewarnaan dari *methyl green*. Gambar 2 (B), (C), (D) memperlihatkan perubahan apoptosis sel β pankreas mencit diabetes yang menerima vanadil sulfat pada tiga dosis yang berbeda dibandingkan dengan mencit diabetes seperti terlihat pada Gambar 2 (A).

Pada perlakuan dengan dosis vanadil sulfat 5 mg/kgBB sudah terlihat penurunan apoptosis pada sel β bila dibandingkan dengan kelompok diabetes seperti terlihat pada Gambar 2 (B). Dijumpai diameter islet Langerhans yang masih kecil dengan sel yang tercat coklat tua dalam jumlah yang lebih sedikit daripada pada kelompok diabetes. Pada dosis vanadil sulfat yang lebih tinggi, yakni 30 mg/kg BB terdapat peningkatan diameter islet Langerhans. Seperti terlihat pada Gambar 2 (C), terdapat penurunan jumlah sel yang tercat coklat tua pada bagian tengah sel. Pada dosis yang lebih tinggi lagi, yaitu 100 mg/kg BB seperti terlihat pada Gambar 2 terjadi peningkatan diameter islet Langerhans dengan hampir tidak ditemukannya sel berwarna coklat tua pada bagian tengah hingga tepi sel. Vanadil sulfat juga diketahui dapat melindungi sel β dari kerusakan lebih lanjut, serta meregenerasi sel β pankreas pada tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi streptozotocin (Bolkent *et al*, 2005; Cam *et al*, 1999). Hal ini mungkin disebabkan oleh efek hambatan vanadil sulfat pada PTPase sehingga dapat mengaktifasi protein lain yang berada dalam *insulin signaling pathway*, salah satunya adalah *Protein Kinase B* (PKB)/ Akt. Aktivasi Akt dapat mengaktifasi *cyclin dependent kinase-4* (cdk4) yang menyebabkan proliferasi sel β pankreas (Elghazi & Mizrachi, 2009).



Tanda \rightarrow : Sel β pankreas yang mengalami apoptosis

Gambar 2, Pewarnaan Imunohistokimia menggunakan BrdU dengan Metode TUNEL pada Irisan Melintang Pankreas, Perbesaran 400x : Mencit Diabetes (STZ) (A); Mencit Perlakuan 1 (STZ+Vanadil Sulfat 5 mg/kgBB) (B); Mencit Perlakuan 2 (STZ+Vanadil Sulfat 30 mg/kgBB) (C); Mencit Perlakuan 3 (STZ+Vanadil Sulfat 100 mg/kg BB) (D)

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa vanadil sulfat menurunkan glukosa darah melalui peningkatan aktivitas reseptor insulin dan peningkatan glukosa transporter 4 serta adanya peningkatan jumlah sel β pankreas sebagai penghasil insulin.

DAFTAR PUSTAKA

- Bolkent, S., Bolkent, S., Yanardag R., Tunali, S., 2005. Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 70, pp.103-109.
- Cam, M., Rodriguez, B., MacNeill, J., 1999. Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes. *European Journal of Metabolism*, Vol. 86, pp. 1410-1411.
- Cook, C.L., Johnson, J.T., Wade, W.E., 2008. Diabetes Mellitus. In : M.A. Chisholm-Burns, B.G. Wells, T.L. Scheinghammer, P.M. Malone, J.M. Kolesar, J.C. Rotschafer, J.T. Dipiro (Eds.). *Pharmacotherapy Principle & Practice*. USA : McGraw-Hill Co. pp 735-763

- Departemen Kesehatan RI, 2005. *Prevalensi Diabetes*. www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=942&Itemid=2-19k. 5 Oktober 2009.
- Elghazi, L., Mizrachi, B.E., 2009. Akt and PTEN: β -cell mass and pancreas plasticity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 20, No.5, pp.243-249
- Nolte, M.S., Karam, J.H., 2007. Pancreatic Hormone and Antidiabetic Agent. In: B.G. Katzung (Eds.). *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th ed., New York : Lange Medical Book - McGraw-Hill, pp.683-705.
- Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L., 2007. *Robbins Basic Patologic*, 7th ed., USA : Elsevier Inc. pp 675-686
- Triplitt, C.L., Reasner, C.A., Isley, W.L., 2005. *Diabetes mellitus*. In : J.T. Dipiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey (Eds.). *Pharmacotherapy, A Psthophysiologic Approach*, 5th ed., USA : McGraw-Hill Co. pp. 1333-1357.
- World Health Organization, 2006. *Diabetes Fact Sheet No. 312*. <http://www.who.int>. 5 Oktober 2009.