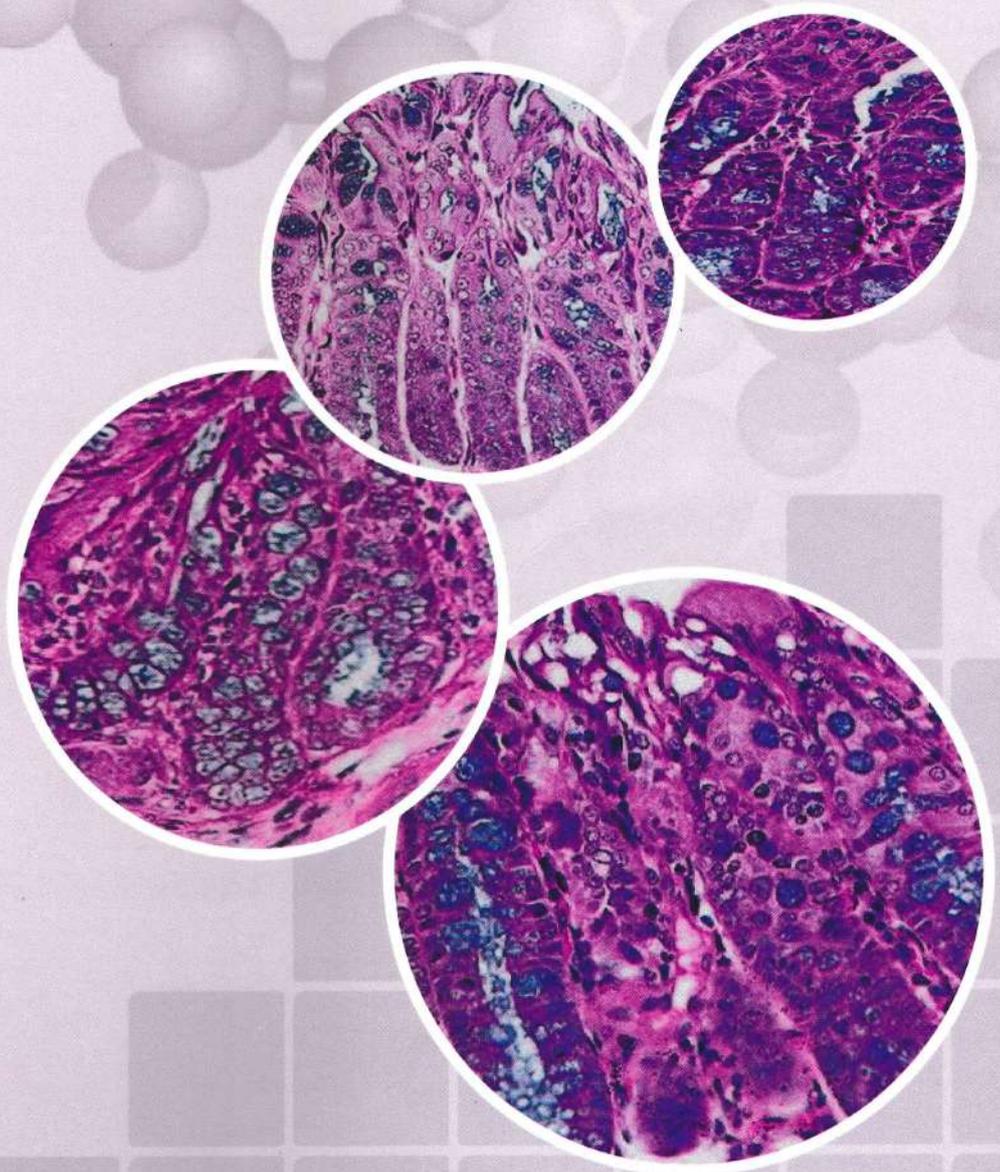




J I P I

# JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

Volume 12. Nomor 2. September 2014





# JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

## Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences

### **Penasehat**

Rektor Universitas Pancasila

### **Pengarah**

Prof. Dr. Shirley Kumala, M. Biomed., Apt.

### **Penanggung Jawab**

Dr. Syamsudin, M. Biomed., Apt.

Novi Yantih, M. Si., Apt.

Drs. M. F. Arifin, M. Si., Apt.

### **DEWAN EDITOR/ EDITORIAL BOARD**

#### **Ketua Editor/ Chief Editor**

Dr. Syamsudin, M. Biomed., Apt.

#### **Wakil Ketua Editor/ Vice Chief Editor**

Dr. rer. nat. Deni Rahmat, M.Si., Apt.

#### **Sekretaris Editor/ Secretary**

Nur Miftahurrohmah, M. Si., Apt.

#### **Bendahara/ Treasure**

Afiati Muflihah, S. Farm., Apt.

#### **Editor Regional/ Regional Editor**

Prof. Ab. Fatah Ab. Rahman, Pharm.D.

(University Sains Malaysia/ USM)

Prof. Noriah Mohd Noor

(International Islamic University Malaysia/ IIUM)

Assoc. Prof. Qamar Uddin Ahmed, Ph. D.

(International Islamic University Malaysia/ IIUM)

Sukanya Dej-adisai, Ph. D.

(Prince of Songkla University, Thailand)

#### **Anggota Dewan Editor/ Editorial Board Member**

Prof. (ris.) Dr. L. Broto S. Kardono, Apt. (LIPI)

Prof. Dr. Lukman Hakim, M. Sc., Apt. (UGM)

Prof. Dr. Sudana Atmawidjaja, DEA., Apt. (FFUP)

Prof. Dr. Wahono Sumaryono, Apt. (FFUP)

Prof. Dr. Shirley Kumala, M. Biomed., Apt. (FFUP)

Prof. (ris.) Swasono R. Tamat, Apt. (FFUP)

Prof. Dr. Partomuan Simanjuntak, M.Sc., APU (LIPI)

Prof. Dr. Maksum Radji, M. Biomed., Apt. (UI)

Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt. (UGM)

Prof. Dr. Teti Indrawati, Apt. (ISTN)

Prof. Dr. Daryono Haditjahjono, Apt. (ITB)

Prof. Dr. Ernawati Sinaga, Apt. (UNAS)

Prof. Dr. Sukardiman, Apt. (UNAIR)

Prof. Dr. Mustofa (UGM)

Dr. S. Broto Sutaryo, Apt. (FFUP)

Dr. Enade P. Istyastono, Apt. (UAD)

Dr. Syamsudin, M. Biomed., Apt. (FFUP)

Dr. rer. nat. Deni Rahmat, Apt. (FFUP)

Dr. Phebe Hendra, Apt. (USD)

Dr. Lia Amalia, M.Si., Apt. (ITB)

Dr. Linda Maura Sitanggang, Apt. (Depkes RI)

#### **Dewan Redaksi/ Redactional Board**

Dr. Yunahara Farida, M. Si., Apt. (FFUP)

Dr. Dian Ratih Laksmiawati, M. Biomed., Apt. (FFUP)

Dr. Yusi Anggriani, M. Kes., Apt. (FFUP)

Dra. Hindra Rahmawati, M. Si., Apt. (FFUP)

Dra. Wiwi Winarti, M. Si., Apt. (FFUP)

Sesilia Andirani Keban, M. Farm., Apt. (FFUP)

#### **Editor Teknik/ Technical Editor**

Nur Miftahurrohmah, M.Si., Apt.

Rininta Firdaus, M. Sc., Apt.

Mita Restinia, M. Farm., Apt.

Atika Wahyu Puspitasari, M. Farm., Apt.

Ami Priyadi Gerha, S. IP.

#### **Administrasi & Distribusi/ Administration & Distribution**

Rusmanah, S. Sos.

Sukarna

#### **Mitra Bebestari/ Peer Reviewer**

Daftar nama Mitra Bebestari akan dicantumkan pada halaman

Ucapan Terima Kasih pada nomor terakhir dari setiap volume.

#### **Penerbit**

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, terbit sejak 2003, memuat artikel terseleksi dari hasil penelitian dan kajian pustaka berbasis pengetahuan yang terkait dengan bidang kefarmasian. Artikel berasal dari penulis yang berafiliasi dengan universitas, Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen, Lembaga Penelitian Non-Departemen (LPND), atau lembaga lain yang memiliki aktivitas dalam riset, ilmu pengetahuan dan teknologi. Setiap naskah yang diterima Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia akan ditelaah oleh Mitra Bebestari dan Dewan Editor.

Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia terbit 2 (dua) kali dalam setahun, pada bulan April dan September. Surat menyurat mengenai pengiriman naskah dan untuk berlangganan ditujukan kepada:

**Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia**  
**Fakultas Farmasi Universitas Pancasila**

**Srengseng Sawah, Jagakarsa**  
**Jakarta 12640**

**Telepon/Faksimili (021) 7864727**

**Website/ E-mail: [jifi.ffup.org](http://jifi.ffup.org) ; [jifi.care@gmail.com](mailto:jifi.care@gmail.com)**

**Percetakan : C.V. ARYO MAS**

## Perkembangan Anak Tikus (F1) Asal Induk Penerima Asam Valproat sebagai Model Diabetes Mellitus

### (Development of Rats Filial (F1) Born From Valproic Acid-Treated Female Rats as a Diabetic Mellitus Model)

HADI SUNARYO<sup>1,2\*</sup>, WASMEN MANALU<sup>3</sup>, ADI WINARTO<sup>3</sup>, BAMBANG KIRANADI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Faal dan Khasiat Obat, Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor.

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jln. Delima II Klender, Jakarta Timur 13460.

<sup>3</sup>Departemen Anatomi Fisiologi dan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Jl. Agatis, Kampus IPB Dramaga, Bogor, 16680.

Diterima 24 April 2014, Disetujui 14 Agustus 2014

**Abstrak:** Untuk melakukan penelitian dan pengembangan obat antidiabetes diperlukan hewan model yang sesuai dengan kondisi diabetes. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengembangkan model diabetes yang sesuai kondisi patofisiologi diabetes. Induk tikus yang telah bunting dibagi dalam 2 kelompok, satu kelompok diberi asam valproat 250 mg/kg bb per oral pada kebuntingan hari ke-9 dan kelompok lain sebagai kontrol. Pada umur anak tikus (F1) 8, 16 dan 24 minggu diambil sampel darah untuk dianalisis kadar glukosa, kadar insulin dan trigliserida. Pada waktu yang sama, jaringan pankreas diambil dalam kondisi teranestesi untuk dilakukan immunohistokimia. Hasil pengukuran kadar glukosa dan histologi pada tikus (F1) umur 8 minggu belum menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dibanding kontrol normal. Pada tikus (F1) umur 16 dan 24 minggu kadar glukosa darah dan konsentrasi insulin serum menunjukkan peningkatan yang signifikan, sedangkan sel yang positif insulin menurun. Dapat diambil kesimpulan pemberian asam valproat pada tikus pada hari ke-9 kebuntingan dapat menghambat fungsi sel  $\beta$  pankreas. Dengan demikian dapat disimpulkan tikus (F1) yang induknya diberi asam valproat pada masa kebuntingan dapat menyebabkan sindrom metabolik yang dimulai pada umur 16 minggu dan berlanjut sampai usia tua.

**Kata kunci:** asam valproat, sel- $\beta$ , diabetes mellitus.

**Abstract:** To do research and development of antidiabetic drugs, animal models of diabetes in accordance with the conditions is required. The aim of this research was to develop a diabetic model that is fit to the pathophysiology of diabetic condition. The pregnant female rats were divided into 2 groups, one group was orally treated by a single dose of valproic acid (250 mg/kg bw) on day 9<sup>th</sup> of pregnancy and the other was a control. At the ages of 8, 16 and 24 weeks the blood samples of litters (F1) were taken for glucose, insulin and triglyceride determination. At the same time, pancreatic tissues were collected under deep anesthetic condition for immunohistological study. Results of blood glucose concentrations and histological finding of litters (F1) indicated that at the age of 8 weeks both had showed a similar pattern as compared to control. At the ages of 16 and 24 weeks, blood glucose and insulin level showed a significant increase, while positive insulin cells slightly decreased in number. It can be concluded that treating rat with valproic acid on days 9 of gestation will inhibit pancreatic  $\beta$  cells function. There is an indication that F1 of valproic acid treated pregnant mother start showing a metabolic syndrome at 16 weeks and being pronounce by aging.

**Keywords:** valproic acid,  $\beta$ -cell, diabetes mellitus.

\* Penulis korespondensi, Hp. 085810627215  
e-mail: hadi\_itb@yahoo.com

## PENDAHULUAN

KEJADIAN diabetes mellitus pada saat ini banyak dimulai pada usia dewasa dan biasanya ada faktor genetik yang memperkuat. Kondisi ini diawali dengan resistensi insulin yang kemudian akan diikuti oleh penurunan jumlah sel  $\beta$  sehingga sekresi insulin tidak dapat memenuhi kebutuhan<sup>(1)</sup>. Meskipun upaya penelitian dalam satu dekade dilakukan intensif, dasar genetik dalam peristiwa patogenesis diabetes masih kurang dipahami. Diabetes adalah sindrom multigenik kompleks terutama karena disfungsi sel  $\beta$  pankreas yang berhubungan dengan tingkat resistensi insulin<sup>(2)</sup>.

Hewan model diabetes ada 2 kategori yaitu tipe diabetes karena genetika dan tipe diabetes karena dapatan yang diperoleh dengan induksi diabetagon seperti aloksan ataupun streptozotisin<sup>(3)</sup>. Untuk model diabetes yang diperoleh dari seleksi perkawinan dan rekayasa genetika tingkat keberhasilannya kurang dari 50% dan memerlukan waktu lama serta biaya yang sangat mahal. Sementara itu, untuk model yang diperoleh dengan induksi diabetagon, kondisi kerusakan sel pada pankreas ada yang bersifat reversibel dan ada yang permanen. Tetapi kerusakan yang permanen menimbulkan kerusakan sel pankreas yang sangat parah. Kondisi ini tidak dapat menggambarkan kejadian diabetes yang diinginkan, karena tidak dihasilkan lagi insulin atau jumlahnya sangat kurang yang lebih identik dengan diabetes tipe 1<sup>(4)</sup>.

Kerusakan sel  $\beta$  pankreas dapat terjadi sejak dimulai organogenesis di rahim, bersamaan dengan perkembangan *neuronal tube* sebagai awal perkembangan sel saraf<sup>(5)</sup>. Tahapan permulaan organogenesis pankreas bergantung pada interaksi pensinyalan dengan jaringan di sekelilingnya. Inisiasi pertumbuhan organ dan akibat ekspresi marker molekuler pada tahap awal pertumbuhan pankreas selama embriogenesis tikus dari embrionik hari ke-8,5 sampai hari ke-14,5. Perkembangan saluran cerna ventral, termasuk liver dan pankreas ventral, bergantung pada ekspresi endodermal *homeobox gene* Hhex yang mengarahkan proliferasi endoderm ventral dan kontrol transisi morfogenetik sel endodermal epitelial<sup>(6)</sup>.

Pada masa embrional, asam valproat mempunyai kemampuan untuk menghambat deasetilasi histon (inhibitor HDAC). Asam valproat menyebabkan hiperasetilasi histon pada sel kultur dan *in vivo*. Secara *in vitro*, asam valproat menghambat aktivitas HDAC dengan mengikat pusat katalisis dari HDACs dan akibatnya asam valproat menekan differensiasi sel<sup>(7)</sup>. Pada *stem cell* pemberian asam valproat di hari ke-9 terjadi hambatan pada pengarahannya differensiasi sel pankreas<sup>(8)</sup>.

Melihat kronologi pembentukan organ pankreas selama pertumbuhan embrio, maka dapat diprediksi bahwa gangguan pertumbuhan pankreas pada tikus akan menghasilkan kerusakan pada sel  $\beta$  tikus<sup>(9)</sup>. Oleh karena itu, perlu diinvestigasi kemungkinan pembuatan tikus diabetes dengan menghambat perkembangan sel atau organ pada tahap embrio.

Penelitian ini dirancang untuk mempelajari pengaruh pemberian obat atau senyawa kimia yang dapat mempengaruhi organogenesis, terutama pada perkembangan sel  $\beta$  pankreas. Obat yang dipakai adalah asam valproat yang memiliki mekanisme kerja menghambat deasetilasi histon<sup>(7)</sup>. Ketika terjadi gangguan perkembangan sel  $\beta$  pankreas maka diharapkan akan menjadi hewan model yang dapat menggambarkan patogenesis diabetes mellitus yang mirip dengan kejadian di manusia.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan hewan model yang sesuai dengan patofisiologi diabetes dan mampu mengekspresikan gejala klinis diabetes. Dengan pemberian asam valproat pada tikus bunting hari ke-9, diharapkan akan dihasilkan anak tikus (F1) yang mendekati kondisi diabetes.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L) galur Sparague-Dawley betina usia 3-4 bulan dan bobot badan 200-300 g sebagai indukan. Bahan induksi adalah asam valproat diberikan pada induk bunting dengan dosis tunggal 250 mg/kg BB per oral pada umur kebuntingan 9 hari. Anak yang di dapat disusukan ke induk hingga masa sapih. Selanjutnya anakan dipisah diberi pakan standar dan air minum ad libitum.

Tahap persiapan untuk kebuntingan induk dengan program *time mating* menyatukan seekor tikus betina estrus dan jantan dalam satu kandang. Hari pertama kebuntingan ditetapkan bila *vaginal plug* terdeteksi keberadaannya pada keesokan harinya.

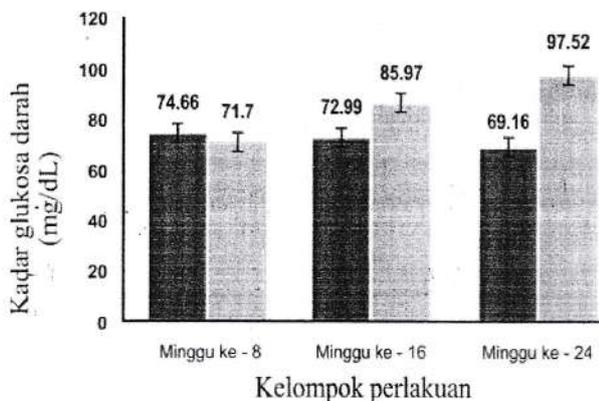
Induk bunting yang telah diberi asam valproat dipelihara sampai melahirkan dan membesarkan anaknya hingga lepas sapih. Anak yang telah terpisah dari induknya dibesarkan dan dilakukan pengambilan sampel darah dan jaringan pada umur 8, 16 dan 24 minggu untuk pengukuran kadar glukosa, kadar insulin dan kadar trigliserida. Jaringan pankreas digunakan untuk pembuatan sediaan histomorfologi guna melihat perubahan sel endokrin pankreas yaitu sel  $\beta$  dan sel  $\alpha$ . Pengambilan sampel darah dan jaringan dilakukan dalam kondisi teranestesi. Jumlah Tikus (F1) untuk kelompok uji 12 ekor.

Pengukuran kadar glukosa menggunakan metode

tes kolorimetri enzimatis yaitu *Glucose Kits Based/ GOD-PAP*. Kadar insulin darah pada serum diukur dengan metode ELISA menggunakan *Ultra Sensitive Rat Insulin Immunoassay Kit*. Kadar trigliserida darah diukur menggunakan metode tes kolorimetri enzimatis *GPO-PAP* dengan *Lipid Clearing Factor (LCF)*. Pewarnaan jaringan pankreas secara immunohistokimia menggunakan Ab anti insulin dan Ab anti glukagon, kemudian divisualisasikan dengan diamin benzidin (DAB).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

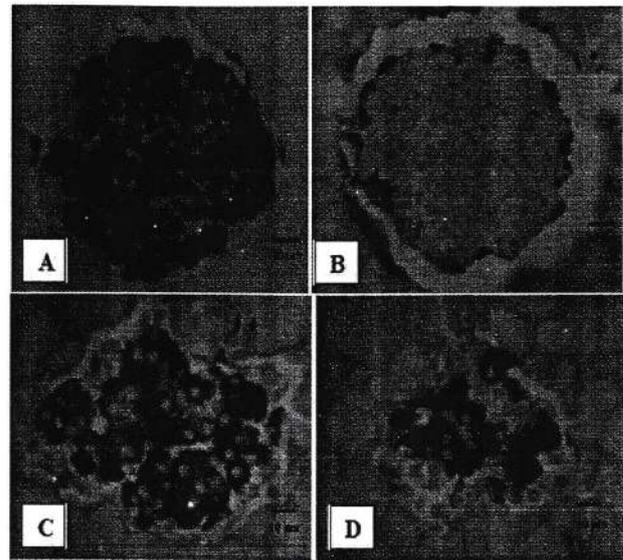
Hasil pengamatan kadar glukosa darah tikus F1 umur 8 minggu dari induk yang diberi asam valproat pada kebuntingan hari ke-9 belum menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa dibandingkan kontrol normal ( $p > 0,05$ ). Pada tikus F1 umur 16 minggu ada peningkatan kadar glukosa darah dibandingkan kelompok kontrol normal ( $p < 0,05$ ). Pada tikus F1 umur 24 minggu ada peningkatan kadar glukosa darah dibandingkan kelompok kontrol normal ( $p < 0,05$ ) (Gambar 1).



**Gambar 1.** Rata-rata kadar glukosa darah tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat 250 mg/kg bb per oral pada minggu ke-8 ( $p > 0,05$ ), ke-16 ( $p < 0,05$ ) dan ke-24 ( $p < 0,05$ ). ■: kontrol normal, ▒: tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat.

Pengamatan pulau langerhans pankreas tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat pada umur 8 minggu belum menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dibanding kontrol normal dilihat dari hasil reaktivitas imunnya (Gambar 2A dan 2C). Sel-sel yang positif insulin dengan persentase warna cokelat yang hampir sama menunjukkan gambaran sel  $\beta$  yang masih mampu menghasilkan insulin pada usia tikus F1 umur 8 minggu dengan kemampuan yang sama.

Tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat pada umur 8 minggu dilihat dari parameter kadar glukosa dan histologi pankreas belum menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan

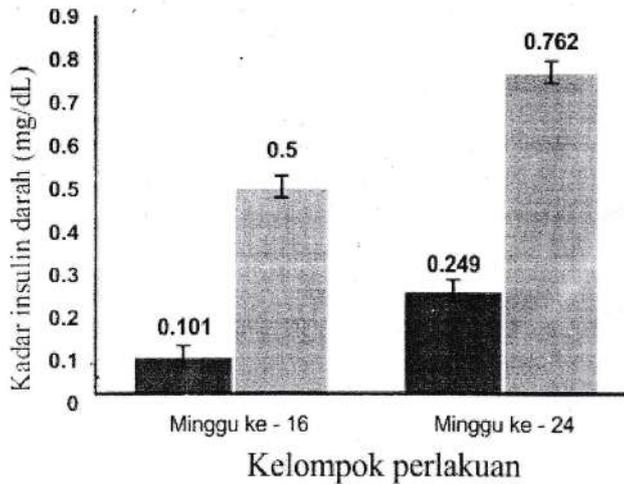


**Gambar 2.** Hasil pewarnaan immunohistokimia sel endokrin pankreas tikus (F1). A: Sel positif insulin jumlahnya banyak tersebar di tengah secara merata pada kontrol normal. B: Sel positif glukagon jumlahnya sedikit berada di tepi pada kontrol normal. C: Sel endokrin pankreas tikus F1 yang induknya diberi asam valproat pada pengamatan umur 8 minggu, populasi sel yang positif insulin masih dominan disebagian besar pulau Langerhans. D: Sel endokrin pankreas tikus F1 yang induknya diberi asam valproat pada pengamatan umur 16 minggu, terjadi pengurangan populasi sel yang positif insulin.

kontrol normal. Kondisi fisiologi antara tikus F1 yang induknya diberi asam valproat pada masa kehamilan dengan tikus kontrol normal juga menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna jika dilihat kadar glukosa darah. Kondisi ini menunjukkan sel  $\beta$  pankreas masih cukup secara jumlah dan kemampuan menghasilkan insulin sehingga kadar glukosa darah masih dapat terkontrol (Gambar 2C).

Hasil pengukuran kadar insulin darah tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat pada minggu ke-16 ( $p < 0,05$ ) dan 24 ( $p < 0,05$ ) menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi insulin dalam darah dibanding kontrol normal (Gambar 3). Kondisi ini menunjukkan adanya hiperinsulinemia yang terjadi karena adanya usaha mengontrol kenaikan kadar glukosa darah (Gambar 1). Hasil ini sejalan dengan perubahan histomorfologi sel  $\beta$  yang menunjukkan penurunan immuno reaktivitas sel  $\beta$  terhadap antibodi anti insulin. Kondisi demikian menggambarkan bahwa sel  $\beta$  berusaha melepas hormon insulin ke sirkulasi darah sehingga kadar insulin yang tertinggal dalam sel menurun (Gambar 2D). Peningkatan kadar insulin dalam darah sangat mungkin terkait dengan upaya menjaga nilai kadar glukosa.

Glukosa akan masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas melalui tranporter glukosa (GLUT-2). Glukosa akan mengalami metabolisme membentuk ATP. ATP akan menyebabkan menutupnya kanal ion  $K^+$



Gambar 3. Rata-rata kadar insulin tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat 250 mg/kg bb per oral pada minggu ke-16 ( $p < 0,05$ ) dan ke-24 ( $p < 0,05$ ),  $n = 12$  ekor. ■: kontrol normal, ▨: tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat.

sehingga terjadi depolarisasi pankreas, yang diikuti masuknya  $Ca^{2+}$  ke dalam sel  $\beta$  sehingga menyebabkan terjadinya sekresi insulin dari sel  $\beta$  dan menyebabkan meningkatnya konsentrasi insulin pada darah.

Penyerapan glukosa ke dalam sel dimulai dari ditangkapnya insulin oleh reseptor pada membran sel, kemudian kompleks insulin-reseptor akan mengaktifkan ATP-ase membran sehingga memecah ATP menjadi ADP. Kompleks insulin-reseptor ini akan memberi signal untuk mengaktifkan tranporter glukosa (GLUT-4) sehingga siap untuk menerima dan memindahkan glukosa dari luar ke dalam sel<sup>(10)</sup>. Pada pengamatan pulau langerhans tikus normal, hasil reaktivitas imun sel yang positif insulin menggambarkan sebagian besar sel pulau langerhans pankreas tikus positif insulin (Gambar 2A). Dari hasil reaktivitas imunnya, terlihat bahwa sel yang positif glukagon tampak berderet di bagian tepi pulau Langerhans pankreas (Gambar 2B).

Pewarnaan pada pulau langerhans pankreas tikus F1 umur 16 minggu dari induk yang diberi asam valproat, menunjukkan hasil reaktivitas imun terhadap anti insulin yang menurun. Hal ini terkait dengan ditemukannya sel endokrin dengan warna cokelat pudar yang dibandingkan dengan kontrol normal (Gambar 2D). Lebih dari itu populasi sel yang positif terhadap anti insulin yang kuat tidak sebanyak yang ditemukan pada minggu sebelumnya.

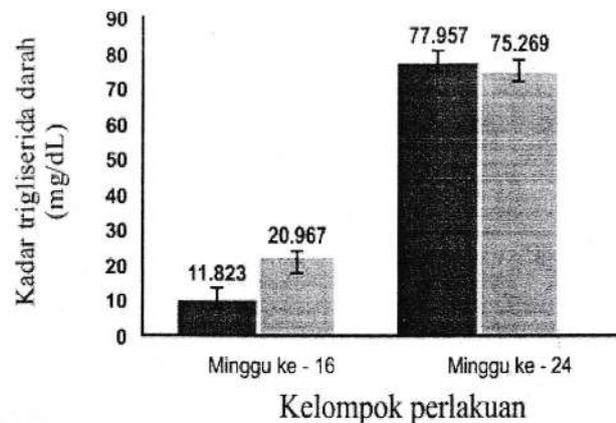
Hasil pengamatan terhadap reaktivitas imun anti glukagon menunjukkan gambaran yang tidak berbeda dari kontrol. Gambaran imunohistokimia sel pankreas yang menghasilkan glukagon menunjukkan bahwa pada kelompok tikus F1 yang induknya diberi asam valproat, sel yang menghasilkan glukagon hanya terdapat pada bagian tepi saja sama dengan

kontrol normal<sup>(13)</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok tikus F1 yang induknya diberi asam valproat kerusakan sel pulau langerhans pankreas terjadi pada sel  $\beta$  penghasil insulin. Ada kemungkinan perubahan aktivitas HDAC dapat mempengaruhi faktor transkripsi atau modifikasi histon ekspresi gen yang menginduksi pre-insulin dalam sekresi insulin<sup>(14)</sup>. Asam valproat mempengaruhi ekspresi gen *cyp3a4* dan gen *mdr1*<sup>(15)</sup>.

Penurunan populasi sel endokrin yang menghasilkan insulin pada tikus F1 umur 16 minggu dapat terjadi karena adanya dua kemungkinan, pertama karena sel-sel  $\beta$  pulau langerhans pankreas tikus sudah tidak mampu menghasilkan insulin atau karena adanya peningkatan sekresi insulin ke darah untuk mengontrol kadar gula darah yang meningkat. Kedua hal ini bisa terjadi bersamaan sehingga kerusakan sel  $\beta$  pankreas akan semakin parah. Hal ini mengindikasikan bahwa tikus F1 mengalami perubahan yang mendekati kondisi kejadian diabetes. Hasil evaluasi parameter glukosa darah, kadar insulin dan gambaran histologis sel endokrin pada umur 16 dan 24 minggu mengindikasikan bahwa metabolisme glukosa tikus F1 mulai terganggu pada umur 16 minggu (dewasa).

Kondisi inilah yang biasanya terjadi pada penderita diabetes tipe 2 yang proses kerusakan sel  $\beta$  pankreas awalnya terjadi perlahan, tetapi terus berlangsung sehingga pada saat usia tertentu sel  $\beta$  pankreasnya sudah tidak mampu lagi mensintesis dan mensekresikan hormon insulin.

Pengamatan kadar trigliserida darah tikus F1 pada umur 16 minggu dari induk yang diberi asam valproat menunjukkan adanya peningkatan. Tetapi pada umur 24 minggu tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibanding kelompok kontrol normal (Gambar 4).



Gambar 3. Rata-rata kadar trigliserida darah tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat 250 mg/kg bb per oral pada minggu ke-16 ( $p < 0,05$ ) dan ke-24 ( $p < 0,05$ ),  $n = 12$  ekor. ■: kontrol normal, ▨: tikus F1 dari induk yang diberi asam valproat.

Hipertriglisieridemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya sindrom metabolik<sup>(11,12)</sup>. Peningkatan kadar triglisierida darah pada tikus F1 umur 16 minggu dapat terjadi karena tidak efektifnya kerja insulin. Salah satu efek insulin adalah untuk merangsang pembentukan lipoprotein lipase (LPL), suatu enzim yang melekat ke sel endotel kapiler di otot dan jaringan adiposa. Insulin seharusnya merangsang sel adiposa untuk mensintesis dan menyekresikan LPL, yang menghidrolisis triglisierida dalam kilomikron VLDL. Pada kondisi hewan percobaan ini, kadar insulin darah tinggi tetapi kadar glukosa darah tetap meningkat. Hal ini menunjukkan kemungkinan terjadinya resistensi insulin. Sehingga efek insulin dalam merangsang pembentukan LPL juga menurun, yang menyebabkan hidrolisis triglisierida dalam kilomikron dan VLDL berkurang dan menimbulkan hipertriglisieridemia<sup>(1)</sup>.

Asam valproat akan mempengaruhi *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPARs). PPARs adalah ligan faktor transkripsi aktivasi yang memodulasi target ekspresi gen dalam ligan endogen dan eksogen. Mekanismenya melibatkan *receptor-dependent*, dengan pendekatan *gene silencing*<sup>(16)</sup>. PPAR $\alpha$  dan PPAR $\gamma$  tidak spesifik untuk derivat asam valproat, PPAR $\delta$  spesifik untuk teratogenik derivat asam valproat, tetapi tidak ada ikatan langsung antara asam valproat dan PPAR $\delta$ <sup>(17)</sup>. Hubungan struktur-aktivitas menunjukkan bahwa induksi asam valproat menyebabkan gangguan perkembangan embrio secara *in vivo*. Sifat teratogenik asam valproat mungkin terkait dengan program seluler yang kompleks dan regulasi berbagai kegiatan gen. PPAR $\delta$  memainkan peranan utama dalam mekanisme aksi respons seluler terhadap asam valproat. PPAR $\delta$  yang diaktifkan secara selektif oleh asam valproat merupakan faktor pembatas dalam pengendalian diferensiasi sel<sup>(18)</sup>.

### SIMPULAN

Anak tikus (F1) dari induk yang menerima asam valproat dosis 250 mg/kg bb memperlihatkan gejala klinis diabetes yang ditunjukkan dengan meningkatnya kadar glukosa darah, insulin darah, dan triglisierida darah pada pengamatan umur 16 dan 24 minggu. Pada umur 16 minggu mulai terjadi penurunan populasi sel  $\beta$  pankreas yang menghasilkan insulin. Sehingga dapat dikatakan berpotensi berkembang menjadi tikus diabetes.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Marks DB, Marks AD, Smith CM. Basic medical biochemistry: A clinical approach. William and Wilkins; 2000. 381-578.
2. Gray SG, De Meyts P. Role of histone and transcription factor acetylation in diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005.21:416-33. doi: 10.1002/dmrr.559.
3. Nugroho AE. Animal models of diabetes mellitus: Pathology and mechanism of some diabetogenics, *Biodiversitas*. 2006.7(4):378-82.
4. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001.50:536-46.
5. Kuwabara T, Kagalwala M, Akizuki S, Warashina M, Sanosaka T, Nakashima K, Gage FH, Asashima M. De novo insulin biosynthesis from newborn cells in adult hippocampus and pancreas. *NSC IPC*. 2009.
6. Jorgensen MC, Ahnfelt RJ, Hald J, Madsen OD, Serup P, Hecksher-Sorensen J. An illustrated review of early pancreas development in the mouse. *Endocrine Reviews*. The Endocrine Society; 2007.28(6):685-705.
7. Christensen DP, Dahllof M, Lundh M, Rasmussen DN, Nielsen MD, Billestrup N, Grunnet LG, Maundrup PT. Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus. *Mol Med*. 2011. 17(5-6):378-90.
8. Gottlicher M, Minucci S, Zhu P, Kramer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Coco FL, Nervi C, Pelicci PG, Heinzl T. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *The EMBO Journal*. 2001. 20(24):6969-78.
9. Hogan B, Beddington R, Costantini F, Lacy E. *Manipulating the mouse embryo. A Laboratory Manual*. 2<sup>nd</sup> Ed. USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1994.
10. Lienhard GE, Slout JW, James DE, Mueckler M. How cells absorb glucose. *Journal of Scientific American*. 2002.3:235-8.
11. Holt RIG, Hanley A. *Essential endocrinology and diabetes*. 5<sup>th</sup> Ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2007. 216-63.
12. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanism linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *nature*. 2006. 444(14):840-6.
13. Riedel MJ, Asadi A, Wang R, Ao Z, Warnock GL, Kieffer TJ. Immunohistochemical characterization of cells co-producing insulin and glucagon in the developing human pancreas. *Diabetologia*. 2012. 55:372-81.
14. Larsen LM, Tonnesen SG, Storling RJ, Jorgensen S, Mascagni P, Dinarcello CA, et al. Inhibition of histone deacetylases prevents cytokine-induced toxicity in beta cells. *Diabetologia*. 2007. 50:779-89.
15. Cerveny L, Svecova L, Azenbacherova E, Vrzal R, Staud F, Dvorak Z, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metabolism and Disposition*. 2007. 35(7):1033-41.
16. Peraza MA, Burdick AD, Marin HE, Gonzales FJ, Peters JM. The toxicology of ligands for peroxisome

- proliferator-activated receptors (PPAR). *Toxicological Sciences*. 2006. 90(2):269-95.
17. Lampen A, Carlberg C, Nau H. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  is a specific sensor for teratogenic valproic acid derivatives. *European Journal of Pharmacology*. 2001. 431:25-33.
  18. Werling U, Siehler S, Litfin M, Nau H, Gottlicher M. Induction of differentiation in F9 cells and activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  by valproic acid and its teratogenic derivatives. *Mol Pharmacol*. 2001. 59:1269-76.

# PEDOMAN BAGI PENULIS

## PENGIRIMAN

NASKAH untuk publikasi di JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA dapat berupa artikel hasil penelitian, ulasan balik (*review*) atau komunikasi ringkas, dalam Bahasa Indonesia atau Inggris yang baik dan benar. Naskah belum pernah dipublikasikan di majalah atau jurnal lain dan harus memiliki format yang sesuai.

Penulis diminta mengirimkan naskah asli dengan mengikuti tata cara pengiriman naskah yang dapat dilihat pada laman [jifi.ffup.org](http://jifi.ffup.org). Naskah dikirimkan ke redaksi Jifi melalui pos ke alamat yang tertera di bawah ini atau email ke [jifi.care@gmail.com](mailto:jifi.care@gmail.com). Naskah ditulis dalam program MS Word dan penulis berkewajiban mengecek bahwa dokumen yang dikirimkan mudah untuk dibuka dan dapat terbaca di komputer lain. Penulis yang naskahnya dimuat, dikenakan biaya pemuatan naskah sebesar Rp. 500.000 per naskah. Naskah yang tidak memenuhi ketentuan di atas dapat ditolak. Redaksi tidak bertanggung jawab atas pengiriman balik naskah yang ditolak. Pengiriman naskah dan CD melalui pos ditujukan kepada:

JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA  
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS PANCASILA  
JALAN SRENGSENG SAWAH, JAGAKARSA,  
JAKARTA SELATAN 12640  
TLP.: 021-7864727, FAX.: 021-786 4727,  
EMAIL: JIFI.CARE@GMAIL.COM

Pengiriman naskah harus disertai surat pengantar resmi yang diketik dari penulis penanggung jawab/korespondensi (*corresponding author*), berisikan dengan jelas nama penulis korespondensi, alamat lengkap untuk surat menyurat, nomor telepon dan faks, serta alamat e-mail dan telepon selular jika ada. Penulis korespondensi bertanggung jawab atas isi naskah dan legalitas pengirimannya. Naskah juga sudah harus diketahui dan disetujui oleh seluruh anggota penulis dengan pernyataan tertulis.

## FORMAT

Naskah diketik satu spasi pada kertas HVS ukuran A4 dengan font Times New Roman, 11 point, dan pias dua sentimeter. Gambar dan tabel diletakkan di bagian akhir naskah. Gambar dan tabel dari publikasi terdahulu dapat dicantumkan bila mendapat persetujuan dari penulisnya. Panjang artikel maksimal 15 halaman.

Setiap halaman diberi nomor secara berurutan, termasuk halaman gambar dan tabel. Susunan naskah dibuat sebagai berikut:

- **Judul.** Pada halaman judul dituliskan judul (14-20 kata) dalam bahasa Indonesia dan Inggris yang lugas sesuai dengan teks naskahnya, nama setiap penulis, nama dan alamat institusi masing-masing penulis, dan catatan kaki yang berisikan kepada siapa korespondensi harus ditujukan, termasuk nomor telepon (dan ponsel, jika ada), faks, dan alamat e-mail.
- **Abstrak dan Kata Kunci (Key Words).** Abstrak dan kata kunci ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Abstrak berisi ringkasan pokok bahasan keseluruhan naskah tanpa harus memberikan keterangan terlalu rinci dari setiap bab, dan maksimal terdiri dari 200 kata. Harus dihindari penggunaan singkatan. Kata kunci minimal terdiri dari 3 kata, merupakan kata-kata yang merepresentasikan judul dan isi makalah. Kata kunci ditulis berurutan dari yang bersifat khusus/spesifik ke umum.
- **Pendahuluan.** Bab ini harus memberikan latar belakang yang mencukupi—juga tujuan penelitian—sehingga pembaca dapat memahami dan mengevaluasi hasil dari penelitian yang dilaksanakan tanpa harus membaca sendiri publikasi sebelumnya yang berhubungan dengan topik terkait. Untuk itu, harus digunakan pustaka yang benar-benar mendukung.
- **Bahan dan Metode.** Bab ini harus berisi informasi teknis yang cukup sehingga peneliti lain dapat berhasil mengulangi percobaan menggunakan teknik yang dikemukakan. Jika kondisi khusus diperlukan, misalnya dalam hal sentrifugasi, harus diberikan informasi pasti mengenai merek mesin, model rotor, suhu, waktu pada kecepatan maksimum, dan kekuatan sentrifugasi (dalam x g). Untuk bahan dan metode yang sudah lazim, misalnya media dan determinasi konsentrasi protein, cukup dengan menyebutkan pustaka yang diacu. Jika terdapat berbagai teknik alternatif yang sudah umum digunakan, harus disebutkan secara ringkas kekhasan teknik alternatif yang dipilih. Jika yang digunakan merupakan metode baru, harus diuraikan secara lengkap. Demikian pula, harus disebutkan jelas mikroba yang tak lazim digunakan. Jika digunakan banyak galur atau mutan, disajikan dalam bentuk tabel yang dilengkapi keterangan tentang identitas (nama, kode, nomor koleksi, sumber, dan sifat-sifat (fisiologi atau genetika) masing-masing galur, mutan, bakteriofag, plasmid. Sebuah metode dan galur yang digunakan hanya sekali dalam serangkaian percobaan yang dilaporkan dapat diterangkan secara ringkas pada Bab Hasil atau pada catatan kaki tabel atau legenda gambar.

- **Hasil dan Pembahasan.** Bab ini berisi hanya hasil-hasil penelitian, baik yang disajikan dalam bentuk tubuh tulisan, tabel, maupun gambar. Penggunaan grafik secara berlebihan sebaiknya dihindarkan bila dapat disajikan dalam bentuk tubuh tulisan secara singkat. Penggunaan foto hanya untuk yang nyata-nyata mewakili hasil penemuan. Gambar dan tabel harus diberi nomor secara berurutan dan dikutip dalam tubuh tulisan. Gambar dalam bentuk grafik dapat dibuat dengan menggunakan komputer yang hasilnya di-print menggunakan laser atau inkjet printer (bukan berupa hasil scan). Keterangan grafik ditulis terpisah dari gambar grafik untuk memudahkan pengaturan gambar.

- **Pembahasan** berisi interpretasi dan analisis yang komprehensif dari hasil penelitian yang diperoleh dan pembahasan yang dikaitkan dengan hasil-hasil yang pernah dilaporkan. Pengulangan penyajian metode dan hasil penelitian serta hal-hal yang telah diungkapkan di Bab Pendahuluan harus dihindarkan.

- **Simpulan.** Bab ini berisi hal-hal yang terkait hipotesis dan tujuan penelitian.

- **Ucapan Terima Kasih.** Bab ini dapat ditambahkan jika diperlukan, digunakan untuk menyebutkan sumber dana penelitian yang hasilnya dilaporkan pada jurnal ini dan memberikan penghargaan kepada beberapa institusi atau orang yang membantu pelaksanaan penelitian dan/atau penulisan laporan.

- **Daftar Pustaka.** Sebagian besar pustaka harus diacu dari sumber primer. Pustaka yang terkait dengan metodologi, teknologi dan masalah teknis lain yang digunakan merupakan terbitan 10 tahun terakhir. Daftar Pustaka ditulis berdasarkan sistem Vancouver. Susunan daftar pustaka dibuat sesuai dengan urutan nomor penampilan dalam teks. Jika penulis kurang dari 6, maka nama penulis dicantumkan semua. Namun jika penulis lebih dari 6, hanya 6 nama penulis yang dicantumkan selanjutnya dituliskan dkk. atau *et al.* Beberapa contoh penulisan daftar rujukan:

### 1. Majalah atau jurnal

Cheeptham N, Phay N, Higashiyama T, Fukushi E, Matsuura, Mikawa T, *et al.* Studies on an antifungi antibiotic from *Ellisiodothis inguinans* L1588-A8. *Thai J Biotechnol.* 1991.1(1):37-45.

### 2. Buku

Torsell KGB. *Natural product chemistry a mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism.* New York: John Wiley & Sons Limited; 1983. 26-57.

Skoog DA. *Principles of instrumental analysis.* 3<sup>rd</sup> ed. New York: Saunders College Publishing; 1985. 234-5.

### 3. Bab dalam buku

Suffness M and Pezzuto JM. Assay related to cancer drug discovery. In: Dey PM and Harborne JB, editors. *Methods in plant biochemistry.* London: Academic Press; 1991. 71-133.

### 4. Abstrak

Choudhary R. Role of phytohormones on the cultivar and essential oil of *Ocimum canum* Sims, a potential source of citral [abstract]. *Indian parfum* 1989;33:224-7 (Chem Abstr 1991:114, 37669y).

### 5. Prosiding

Sumatra M. Bioassai in vitro dengan sel leukemia L 1210, sebuah metode skrining zat antitumor dari bahan alam. *Prosiding Seminar Bioteknologi Kelautan Indonesia 1, Jakarta 14-15 Oktober, 1998:183-88.*

### 6. Skripsi/Tesis/Disertasi

Cairns RB. *Infrared spectroscopic studies of solid oxygen [dissertation].* Berkeley: University of California; 1965. 156.

Sofiah S. *Formulasi dan teknologi tablet nitrofurantoin serta evaluasi mutu dan ketersediaan hayatinya [tesis].* Bandung: Jurusan Farmasi Institut Teknologi Bandung; 1996. 60-7.

### 7. Majalah dari Internet

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online]. 1995 Jan-Mar;1(1): [24 tayangan] diambil dari URL: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. diakses 25 Desember, 1999.

LaPorte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. *BMJ* [serial online]. 1995;310:1387-90. diambil dari <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. diakses 26 Juli, 1996.

### 8. Situs Web

Hoffman DL. St John's Wort. 1995; [4 tayangan]. diambil dari: URL: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedica/stjohns.htm>. diakses 16 Juli, 1998. Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health websites. diambil dari <http://www.hon.ch/conduct.html>. diakses 30 Juni, 1998.

## CONTOH CETAK DAN CETAK LEPAS

Penulis akan mendapatkan dua eksemplar cetak lepas naskahnya dengan cuma-cuma. Penulis dapat memesan cetak lepasnya minimum 100 eksemplar.

JURNAL

ILMU

KEFARMASIAN

INDONESIA