PERBANDINGAN EFEKTIFITAS BEBERAPA PRODUK OBAT PATEN METFORMIN PADA MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN GALUR WISTAR

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh:

EKSAKA FAJARNATA

NIM: 70.2011.004

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

2015

HALAMAN PENGESAHAN

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS BEBERAPA PRODUK OBAT PATEN METFORMIN PADA MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN GALUR WISTAR

Dipersiapkan dan disusun oleh
EKSAKA FAJARNATA
NIM: 70 2011 004

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Pada tanggal 27 Januari 2015

Menyetujui :

Ertati Suarni, S.Si, M.Farm, Apt
Pembimbing Pertama

dr. Yesi Astri, M.Kes
Pembimbing Kedua

Dekan
Fakultas Kedokteran

dr. Ali Muchtar, M.Sc
NBM/NIDN. 060347091062484/0020084707

PERNYATAAN

Dengan ini saya menerangkan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Muhammadiyah Palembang, maupun perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebut nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku diperguruan tinggi.

Palembang, 27 Januari 2015

Yang membuat pernyataan

Tdd

(Eksaka Fajarnata)

Nim : 702011004

PERSETUJUAN PENGALIHAN HAK PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Dengan penyerahan naskah artikel dan *softcopy* berjudul: Perbandingan Efektifitas Beberapa Produk Obat Paten Metformin Pada Mencit (*Mus musculus*) Jantan Galur Wistar. Kepada Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (UP2M) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang (FK-UMP), Saya:

Nama	: Eksaka Fajarnata
NIM	: 702011004
Program Studi	: Pendidikan Kedokteran Umum
Fakultas	: Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
Jenis Karya Ilmiah	: Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, setuju memberikan kepada FK UMP, pengalihan Hak Cipta dan Publikasi Bebas Royalitas Kerja Ilmiah, Naskah dan *softcopy* diatas. Dengan hak tersebut, FK-UMP berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikan, menampilkan, mempublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis, tanpa perlu meminta izin dari Saya, selama tetap mencantumkan nama Saya, dan Saya memberikan wewenang kepda pihak FK-UMP untuk menentukan salah satu Pembimbing sebagai Penulis Utama dalam Publikasi. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam Karya Ilmiah ini menjadi tanggungjawab Saya pribadi.

Demikian pernyataan ini, Saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 27 Januari 2015
Yang Menyetujui,

Eksaka Fajarnata
NIM. 702011004

MOTTO DAN HALAMAN PERSEMBAHAN

Allah tidak akan mengubah nasib kaum seseorang, kecuali kaum itu sendiri yang mengubah apa yang ada di dalam diri mereka (Q. S. Ar-Ra'd ayat 11).
Kita tidak bisa memutar dan mengulang waktu untuk awal yang baru, tetapi kita bisa merencanakan untuk akhir yang baik.
Bagi generasi muda jadikan masa lalumu sebagai pondasi yang kokoh untuk membangun masa depan yang cemerlang.

Karya tulis ini dipersembahkan untuk.

Allah SWT tuhan pencipta seluruh alam hingga karya ini bisa kupersembahkan, semua ini atas izin dan karunianya.

Kepada kedua orangtua saya bapak Heru Darebi S. Pd dan ibu Ninik Suratmiati S. Pd, serta bulek Sih Kirmiati S. Pd, atas kasih sayang yang engkau curahkan dan kerja keras serta doa yang tak henti-hentinya mengalir untuk kebahagiaan hidupku.

Kepada ketiga adikku, Damas Wicaksana, Kukuh Arta Rijka, Hadani Anugrah Putra, yang membuatku terus semangat agar menjadi yang terbaik untuk kalian jadikan panutan.

kepada semua keluarga besarku yang telah menyemangatiku.

Kepada ibu Eriati Suami, S.Si, M.Farm, Apt, dr. Yosi Asri, M.Kes, selaku pembimbing satu dan dua yang selalu memberikan ilmu serta saran yang membangun. dr. Hj. Yanti Rasita, M.Kes selaku penguji serta seluruh dosen yang telah memberikan ilmu selama ini

Kepada Anisa Penidaria terima kasih atas perhatian, bantuan dan semangat yang telah diberikan selama ini. Stand by me forever ☺

Kepada rekan penelitian Putra Manggala Wicaksana serta teman sejawat angkatan 2011 yang selalu berjuang bersama-sama selama ini

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS KEDOKTERAN

SKRIPSI, JANUARI 2015
EKSAKA FAJARNATA

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS BEBERAPA PRODUK OBAT PATEN METFORMIN PADA MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN GALUR WISTAR

Xiii + 46 halaman + 11 tabel + 4 gambar + 14 lampiran

ABSTRAK

Metformin merupakan *obat antihiperglikemik oral* yang memiliki efek terapeutik meningkatkan sensitivitas reseptor insulin dan menghambat *glukogenesis* pada penderita diabetes mellitus. Mengingat saat ini pangsa pasar obat generik mencapai 38%, angka tersebut masih dibawah dari angka pangsa pasar obat paten. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektifitas penurunan kadar gula darah antara produk obat generik dan beberapa obat paten metformin. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *pre* dan *post test control group design,* menggunakan subjek penelitian berupa mencit (*Mus musculus*) jantan galur Wistar 25 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok. Mencit hiperglikemia terjadi akibat diinduksi aloksan. Hasil penelitian menunjukkan kadar gula darah *pre test* dengan *range* 72,2 mg/dl - 89,0 mg/dl sedangkan kadar gula darah *post test* dengan *range* 68,8 mg/dl - 125,4 mg/dl. Berdasarkan uji statistik *anova* dan *post hoc* didapatkan nilai signifikans $p<0.05$ yang berarti Ho ditolak, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan penurunan kadar gula darah yang bermakna pada kelompok kontrol negatife (aquades) dengan kelompok intervensi obat metformin. Pada kelompok intervensi menggunakan obat metformin BPFI, generik, paten 1 dan paten 2 diperoleh nilai $p>0.05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan efektifitas penurunan kadar gula darah yang bermakna. Kesimpulan penelitian ini adalah tidak ada perbedaan efektifitas penurunan kadar gula darah yang signifikan pada mencit hiperglikemia yang diberi intervensi menggunakan obat metformin generik maupun obat paten.

Referensi : 45 (2000-2014)
Kata kunci : gula darah, metformin, dan aloksan.

UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH PALEMBANG
MEDICAL SCHOOL

THESIS , JANUARY 2015
EKSAKA FAJARNATA

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF SOME MEDICINAL PRODUCTS PATENTS METFORMIN IN MICE (*Mus musculus*) MALE WISTAR STRAIN

Xiii + 46 pages + 11 tables + 4 + 14 picture attachments

ABSTRACT

Metformin is an oral antihyperglycemic agents which has a therapeutic effect of increasing the sensitivity of insulin receptors and inhibit glukogenesis in patients with diabetes mellitus . The current market share of generic drugs reaches 38 % , it is still below the market share of patented drugs . This study aimed to compare the effectiveness of reduction in blood sugar levels between generics and some patent drugs of metformin. Design of method is an experimental study with pre and post test control group, using a research subject in the form of mice (*Mus musculus*) Wistar male 25 tail which is divided into 5 groups. Alloxan-induced mice become hyperglycemia. The results showed pre-test blood sugar levels with a range of 72.2 mg/dl - 89.0 mg/dl while the post-test blood sugar levels with a range of 68.8 mg/dl - 125.4 mg/dl. Based on statistical tests ANOVA and post hoc obtained significance value of $p < 0.05$ which means that Ho is rejected, suggesting that there are differences in blood sugar levels drop significantly in the negative control group (distilled water) with metformin drug intervention group. The intervention group using BPFI metformin drug, generic, patent 1 and 2 patents obtained p values > 0.05 which means there is no difference in the effectiveness of the blood sugar level drops significantly. Conclusion of the study, there was no difference in the effectiveness of the blood sugar level drops significantly on hyperglycemia mice given metformin interventions using generic drugs and patent drugs

Reference : 45 (2000-2014)
Keywords : Blood Sugar, Metformin, And Alloxan.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis memanjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Perbandingan Efektifitas Beberapa Produk Obat Paten Metformin Pada Mencit (*Mus musculus*) Jantan Galur Wistar" sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Shalawat dan salam selalu tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW beserta para keluarga, sahabat dan pengikutnya sampai akhir zaman.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini belum sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sebagai bahan pertimbangan perbaikan di masa mendatang.

Dalam penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dan saran dari berbagai pihak, baik yang diberikan secara lisan maupun tulisan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. dr. Ali Muchtar, M.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
2. Ertati Suarni, S.Si,M.Farm,Apt selaku pembimbing 1 dan ketua penguji yang telah memberikan banyak ilmu, saran, dan bimbingan dalam penyelesaian penelitian.
3. dr. Yesi Astri, M.Kes selaku pembimbing 2 dan penguji pertama yang telah memberikan banyak ilmu, saran, dan bimbingan dalam penyelesaian penelitian.
4. dr. Hj. Yanti Rosita, M.Kes selaku penguji kedua yang telah memberikan ilmu, saran, dan dukungan dalam penyelesaian penelitian.
5. Seluruh pihak staf laboratorium Fakultas Kedokteran dan Fakultas Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang yang telah membantu selama penelitian.
6. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran atas ilmu, bimbingan dan saran dalam penelitian.
7. Rekan sejawat angkatan 2011 yang selalu kompak.

Semoga Allah memberikan balasan dan pahala atas segala amal yang telah diberikan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua dan perkembangan ilmu pengetahuan kedokteran. Semoga selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin.

Palembang, 27 Januari 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL
HALAMAN PENGESAHAN ii
HALAMAN PERNYATAAN iii
HALAMAN PERSETUJUAN PENGALIHAN HAK PUBLIKASI iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO v
ABSTRAK vi
ABSTRACT vii
KATA PENGANTAR viii
DAFTAR ISI ix
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii
BAB I PENDAHULUAN
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan penelitian 3
1.4 Manfaat Penelitian 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA
2.1 Landasan Teori
2.1.1 Diabetes
A. Definisi 5
B. Klasifikasi Dan Etiologi 5
C. Patofisiologi 6
D. Pengelolaan dan tatalaksana 7
E. Komplikasi 11
2.1.2 Kriteria Kadar Gula Darah 12
2.1.3 Metformin
A. Definisi 14
B. Farmakodinamik Dan Farmakokinetik 14
C. Penggunaan klinis 15
D. Kontraindikasi 16
E. Interaksi Dan Toksisitas Obat 16
F. Penggunaan pada hewan coba 17
2.1.4 Aloksan
A. Definisi 18
B. Dosis aloksan 18
C. Mekanisme Kerja Aloksan 18
2.1.5 Paten dan Obat Generik 19

2.2 Kerangka Teori 22
2.3 Hipotesis 22

BAB III METODE PENELITIAN
3.1 Jenis Penelitian 23
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian 23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian
3.3.1 Populasi 23
3.3.2 Sampel dan Besar Sampel 23
A. Sampel 23
B. Besar sampel 23
C. Perhitungan besar dosis metformin 24
D. Perhitungan dosis aloksan 25
E. Teknik pengambilan darah pada mencit 25
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 26
3.3.4 Cara Pengambilan Sampel 26
3.4 Variabel penelitian 26
3.4.1. Variabel Independen 26
3.4.2. Variabel Dependen 26
3.5 Definisi Operasional 27
3.6 Cara Pengumpulan Data 27
3.6.1. Data Primer 27
3.6.2. Alat 29
3.6.3. Bahan 29
3.6.4. Etik Penggunaan Hewan Percobaan 30
3.7 Metode Teknis Analisis Data
3.7.1 Cara Pengolahan dan Analisis Data 32
3.8 Alur Penelitian 34

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN
4.1. Hasil 35
4.2. Pembahasan 40

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN
5.1. Kesimpulan 46
5.2. Saran 46

DAFTAR PUSTAKA 47
LAMPIRAN 52
BIODATA 65

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Etiologi DM 6

Tabel 2.2 Klasifikasi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dan Puasa 13

Tabel 2.3 Konversi Dosis Hewan Dengan Manusia 17

Tabel 3.1 Definisi Operasional 27

Tabel 3.2 Hasil Pemeriksaan Kelompok I (aquades) 32

Tabel 3.3 Hasil Rata-rata Penelitian Semua Kelompok 33

Tabel 4.1 Hasil Pengukuran Rata-Rata Kadar Gula Darah 35

Tabel 4.2 Hasil Analisis statistik Kadar Gula Darah Pre Test..... 36

Tabel 4.3 Hasil Analisis statistik Kadar Gula Darah Post Test 36

Tabel 4.4 Hasil Uji *Anova* 38

Tabel 4.5 Uji Post Hoc 39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Alogaritma Pengelolaan DM tipe 2 Tanpa Dekompensasi 11
Gambar 2.2 Struktur Kimia Metformin..... 14
Gambar 2.3 Skema Kerangka Teori 22
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian..... 34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Obat 47
Lampiran 2. Data Hasil Penelitian 48
Lampiran 3. Hasil Uji Statistik 50
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian 57

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai sesuatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Purnamasari, 2009).

Prevalensi global diabetes mellitus diperkirakan sebesar 171 juta orang pada tahun 2000 dan jumlah ini diprediksi meningkat sampai 366 juta orang pada tahun 2030 (Wild S *et al*, 2004). Menurutdata WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita DM didunia. Pada tahun 2000, terdapat sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia yang mengidap diabetes. Namun, pada tahun 2006 diperkirakan jumlah penderita DM di Indonesia meningkat tajam menjadi 14 juta orang, dimana baru 50% yang sadar mengidapnya dan diantara mereka baru 30% yang datang berobat secara teratur (Sari, 2010).

Kasus Diabetes yang terbanyak dijumpai adalah DM tipe 2, yang ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target terutama hati dan otot. Kegagalan pengendalian glikemia pada (DM) setelah melakukan perubahan gaya hidup memerlukan intervensi farmakoterapi agar dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes atau paling sedikit dapat menghambatnya (Soegondo, 2009).

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan pelatihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan

bentuk suntikan. Berdasarkan cara kerjanya, Obat hipoglikemik oral (OHO) dibagi menjadi 5 golongan berupa, Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) seperti sulfoniurea dan glinid, Peningkatan sensitivitas terhadap insulin seperti metformin dan tiazolidinedion, Penghambat glukogenesis seperti metformin, Penghambat absorpsi glukosa seperti penghambat glukosidase alfa dan DPP-IV inhibitor (PERKENI, 2011). Menurut Kemenkes RI Nomor : 328/MENKES/SK/VIII/2013 Tentang Formularium Nasional, Obat hipoglikemik oral terpilih yang dibutuhkan dan harus tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan sebagai acuan dalam pelaksanaan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) adalah sebagai berikut : metformin dan glibenklamid.

Menurut Manaf dan Achmad (2013), efek terapeutik metformin antara lain meningkatkan ikatan reseptor, meningkatkan glikogenesis, menurunkan kadar glukosa darah, menghambat degradasi GLP-1 (menstimulasi sekresi insulin, menghambat pengosongan lambung, menghambat penyerapan glukosa intestinal) dan menghambat methylglyoxal sehingga dapat mencegah glukotoksisitas. Hasil dari sebuah studi juga menunjukkan bahwa metformin paling banyak menurunkan HbA1c dibanding yang lain. Alasan-alasan inilah yang menyebabkan *American Diabetic Association* (ADA) memilih metformin sebagai obat pilihan utama pada DM tipe 2. Pada peneltian ini mencit (*Mus musculus*) dibuat menjadi hiperglikemia secara permanen dengan menggunakan aloksan yang mana kerjanya merusak sel beta pankreas segingga fungsi sekresi dan sintesis insulin akan terganggu atau m enurun. Oleh karena itu digunakan obat hipoglikemia oral metformin sebagai obat yang akan diujikan, dikarenakan mekanisme kerja metformin salah satunnya adalah meningkatkan ikatan dan jumlah reseptor insulin. penelitian Andayani, Arifin, dan Prasetyaningrum (2006) Antidiabetik yang terbanyak digunakan pada penderita diabetes mellitus tipe 2 rawat inap di RS Bhakti Wira Tamtama Semarang tahun 2006 adalah golongan biguanid yaitu metformin.

Saat ini pangsa pasar obat generik mencapai 38%, angka tersebut masih dibawah dari angka pangsa pasar obat paten. Hal ini terjadi karena sebagian besar masyarakat kita masih meragukan mutu obat generik karena melihat harganya

yang jauh lebih murah dibandingkan obat dengan nama dagang (Antari, Purnamaningrat dan Larasanti, 2013). Untuk meningkatkan kepercayaan masyarakat terhadap obat generik maka pemerintah menerbitkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No : HK.02.02/MENKES/068/1/2010 tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah. Peraturan ini mewajibkan fasiilitas kesehatan pemerintah wajib menyediakan obat generik untuk kebutuhan pasien rawat jalan dan rawat inap, selain itu dokter yang bekerja di fasilitas kesehatan pemerintah diwajibkan menuliskan resep obat generik untuk diberikan kepada pasien. Pemerintah juga menerbitkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No : 085/MENKES/Per/I/1989 untuk menghasilkan harga obat yang rendah atau terjangkau oleh sebagian besar masyarakat, maka biaya dalam pembuatan, pengujian dan lain lain diusahakan seminimal mungkin (BPOM, 2004 dan 2006). sehingga efisiensi dan pemerataan layanan kesehatan masyarakat meningkat. Selain itu penggunaan obat generik dapat meringankan beban masyarakat, Sehingga masyarakat bisa mendapatkan pelayanan kesehatan yang terjangkau secara ekonomi (Atmojo dan Sunoko, 2006).

Berdasarkan latar belakang masalah yang ada maka, peneliti melakukan penelitian eksperimental untuk mengetahui perbandingan efektifitas obat generik dan obat paten metformin menggunakan hewan percobaan mencit (*Mus musculus*). Dengan judul perbandingan efektifitas beberapa produk obat paten metformin pada mencit (*Mus musculus*) jantan galur Wistar.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan efektifitas penurunan kadar glukosa darah antara produk obat generik dan obat paten metformin pada mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan ?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui perbandingan efektifitas penurunan kadar glukosa darah antara produk obat generik dan obat paten metformin pada mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang efektifitas produk obat generik dan obat paten (metformin) dalam menurunkan kadar gula darah
2. Penelitian ini diharapkan dapat membantu pemerintah dalam mempromosikan penggunaan obat generik kepada masyarakat
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data awal untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Diabetes mellitus

A. Definisi

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jangtung, dan pembuluh darah. *Word Healt Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai sesuatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi *insulin* (Purnamasari, 2009).

B. Etiologi Dan Klasifikasi

Etiologi diabetes mellitus bermacam–macam, dan akhirnya mengarah akan mengarah pada *insufisiensi insulin*, tetapi determinan genetik memegang peranan penting pada mayoritas penyandang DM. DM tipe 1 merupakan penyakit auto imun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang akhirnya menuju pada proses perusakan imunologik sel yang memproduksi insulin. pada pasien–pasien DM tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor insulin intrinsik. Akibatnya terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa. Ketidak mampuan postreseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya timbul kegagalan sel beta dengan menurunya jumlah insulin yang beredar tidak lagi memadai dalam mempertahankan euglikemia (Price, 2006).

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi DM

Tipe DM	Etiologi
Tipe 1	Dekstruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut Autoimun Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi , mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	Defek genetik fungsi sel beta : Kromosom 12, HNF – α (dahulu MODY 3) Kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2) Kromosom 20, HNF α (dahulu MODY 1) Kromosom 13, insulin promoter faktor (IPF dahulu MODY 4) Kromosom 17, HNF -1β (dahulu MODY 5) Kromosom 2, neuro D1 (dahulu MODY 6) DNA mitokondria Lainnya Defek genetik kerja insulin : resistensi insulin tipe A, I eprechaunism, sindrom Rabson Mendenhall diabetes lipoatropik, lainnya Penyakit eksokrin pankreas : pankreatitis, trauma/ pankreatektomi, neoplasma, fibrokistik, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus, lainnya Endokrinopati : akromegali, sindrom chusing, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, lainnya Karena obat atau zat kimia : vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, diazoxid, aldosteronoma, lainnya Infeksi : rubella congenital, CMV, lainnya Sebab imunologi yang jarang : sindrom Stiffman , atibodi anti reseptor insulin, lainnya sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes mellitus : sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, sindrom Wolfram's, ataksia Freidreich's chorea Huntington, sindrom Laurance moon Biedl distrofi miotonik, porfiria, sindrom Parder Willi, lainnya
Diabetes mellitus gestasional	

Sumber : American Diabetes Association, 2009

C. Patofisiologi

Menurut Soegondo (2009) Gejala diabetes melitus sangat bervariasi. Biasanya gejala baru ditemukan pada saat pemeriksaan penyaring atau pemeriksaan untuk penyakit selain diabetes. Bisa juga gejala timbul secara mendadak. Gejala khas yang umumnya dirasakan penderita diabetes adalah lebih sering buang air kecil terutama pada malam hari (*poliuria*) yang disebabkan

adanya glukosa dalam urin (*glukosuria*) sehingga meningkatkan tekanan osmotik urin yang menyebabkan diuresis osmotik, hal ini menyebabkan hilangnya cairan tubuh sehingga menyebabkan dehidrasi dan akan timbul gejala sering merasa haus (*polidipsia*) sebagai mekanisme kompensasi yang dilakukan tubuh. Gejala lain seperti sering merasa lapar walaupun sudah makan (*polifagia*) terjadi akibat defisiensi glukosa intrasel. Penurunan berat badan juga sering dirasakan walau telah terjadi peningkatan pemasuka makanan, hal ini diakibat defisiensi insulin yang memacu terjadinya peningkatan *lipolisis*, ini juga menyebabkan peningkatan benda keton didalam darah dan akan dikeluarkan melalui ventilasi sehingga napas akan berbau keton (buah).

D. Pengelolaan Dan Tatalaksana

Berdasarkan pengelolaan dan penatalaksanaan yang direkomendasikan oleh Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2011), penatalaksanaan yang dilakukan bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan jangka pendek adalah menghilangkan keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah yang diinginkan, sedangkan penatalaksanaan jangka panjang bertujuan mencegah den menghambat *progresivitas* penyulit, mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati. Langkah–langkah penatalaksanaan penyandang diabetes mellitus tipe 2 adalah sebagai berikut :

1. Edukasi
2. Terapi gizi medis
3. Latihan jasmani
4. Intervensi farmakologi

Dalam intervensi farmakologi Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2011) menjelaskan bahwa, Terapi farmakologi diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

a. Obat hipoglikemik oral

Berdasarkan cara kerjanya Obat Hipoglikemi Oral dibagi menjadi lima golongan :

1. Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue)*
   a. Sulfonilurea

      Obat ini memiliki efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal atau kurang, namun masih boleh diberikan untuk pasien yang berat badannya berlabih. Untuk menghindari *hipoglikemia* yang berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti, orang tua, gangguan faal ginjal, dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea jangka panjang.

   b. Glinid

      Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonil urea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat yaitu, repaglinid (*dreivat asam benzo*at) dan nateglinid (*derivat fenilalanin*). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral dan diekskresikan secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial.*

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin
   a. Tiazolidindion (pioglitazon) berikatan pada peroxisome priliferator actived reseptor gamma (PPAR-g), suatu reseptor inti diotot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien gangguan jantung kelas I-IV karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien pengguna obat ini harus dilakukan pemantauan hati secara berkala.

3. Penghambat glukoneogenesis
   a. Metformin

      Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa dihati (*glukoneogenesis*), disamping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada pasien DM yang memiliki berat badan berlebih. Metfromin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin > 1,5 mg/dl) dan hati, serta pada psien yangmemiliki kecenderungan *hipoksemia* (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis,renjatan, gagal jantung). Efek sampingnya berupa mual, untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan. Selain itu pemberian nya secara titrasi pada awal penggunaan akan memudahkan dokter untuk memantau efek sampingnya.
4. Penghambat absorpsi glukosa (glukosidase alfa inhibitor)
   a. Acarbose

      Obat ini bekerja mengurangi absorpsi glukosa diusus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Acarbose tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah kembung dan flatulens.
5. DPP-IV inhibitor

   Glukagon like peptide -1(GLP-1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel mukosa usus. Peptida ini disekresikan oleh sel mukosa usus bila da makanan yang masuk kedalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin sekaligus sebagai penghambbat sekresi glukagon. Namun demikian, secara cepat GLP-1 diubah oleh enzim dipeptidyl peptidase-4(DPP-4), menjadi metabolit GLP-1(9,36)-amide yang tidak aktif.

   Sekresi GLP-1 menurun pada DM tipe 2, sehingga upaya yang ditunjukan untuk meningkatkan GLP-1 bentuk aktif merupakan hal rasional untik DM tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat

dicapai dengan pemberian obat penghambat enzim DPP-4, atau memberikan hormon asli atau analognya (analog incretin=GLP-1 agonis) (PERKENI,2011).

Barbagai obat yang masuk golongan DPP-4 inhibitor mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang perlepasan insulin serta menghambat pelepasan *glukagon*.

b. Bentuk suntikan

1. Insulin

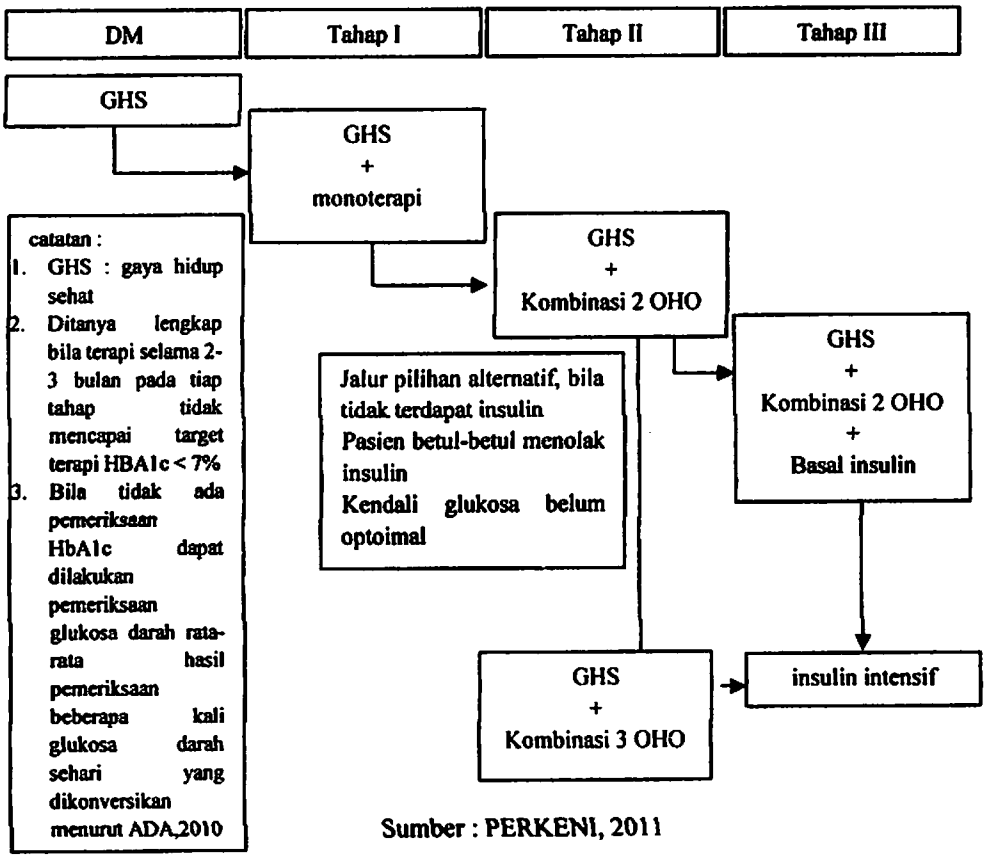
Terapi insulin diperlukan pada keadaan Penurunan berat badan yang cepat, Hiperglikemia yang berat disertai ketosis, Ketoasidosis diabetik, Hiperglikemia hiperosmolar nin ketotik, Hiperglikemia dengan asidosis laktat, Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, Stres berat (infeksi sistenik, oprasi besar, IMA, stroke), Kehamilan dengan DM atau diabetes mellitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan, Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, Kontraindikasi atau alergi terhadap OHO. Insulin memiliki juga efek samping berupa hipoglikemia, Reaksi imunologi terhadap insulin yang dapat menimbulkan alergi insulin atau resistensi insulin. Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi lima jenis yakni :

a. Insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*)
b. Insulin kerja pendek (*short acting insulin*)
c. Insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*)
d. Insulin kerja panjang (*long acting insulin*)
e. Insulin campuran tetap, kerja pendek dan menengah (*premixed insulin*)

2. Agonis GLP-1/ *increting mimetic*

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja sebagai perangsang pelepasan insulin yang tidak menimbukan hipoglikemia atau pun peningkatan berat badan yang biasanya terjadi

pada pengbatan insulin atau sulfonilurea. Agonis GLP-1 bahkan mungkin menurunkan berat badan. Efek agonis GLP-1 yang lain adalah menghambat pelepasan glukagon yang diketahui berperan dalam proses glukoneogenesis. Pada perceobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini adalah rasa sembah dan muntah.



Sumber : PERKENI, 2011

Gambar 2.1 Alogaritme Pengelolaan DM Tipe 2 Tanpa Dekompensasi

E. Komplikasi

Menurut Price (2006), Komplikasi diabetes mellitus dibagi menjadi dua kategori mayor : komplikasi metabolik akut dan komplikasi-komplikasi vaskular jangka panjang.

1. Komplikasi metabolik akut

Komplikasi metabolik akut yang paling serius adalah ketoasisosis diabetik (DKA), hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis,

peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton (asetoasetat, hidroksibutirat, dan aseton). Glukosusia dan ketoasidosis menyebabkan diuresis osmotik yang dapat menyebabkan kehilangan elektrolit hingga hipotensi dan mengalami syok. Komplikasi metabolik lain yang sering terjadi pada pasien diabetes yang melakukan terapi insulin adalah hipoglikemia (reaksi insulin, syok insulin). hipoglikemia ditandai dengan berkeringat, gemetar, sakit kepala, dan palpitasi yang disebabkan akibat pelepasan epinefrin.

2. Komplikasi jangka panjang

Komplikasi vaskular jangka panjang dari diabetes melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil mikroangiopati dan pembuluh-pembuluh darah sedang dan besar makroangiopati. Mikroangiopati merupakan lesi sfesifik diabetes yang menyerang kapiler arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik) dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik) otot-otot serta kulit. Makroangiopati diabetik memiliki gambaran histopatologi berupa gambaran arterosklerosis yang dapat mengakibatkan insufisiensi vaskuler perifer yang disertai klaudikasio intermiten dan gangren pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke, jika yang terkena adalah arteria koronaria dan aorta, maka akan dapat mengakibatkan infark miokardium.

2.1.2. Kriteria Kadar Glukosa Darah

Glukosa merupakan aldosa enam karbon (aldoheksosa) yang terdapat dalam bentuk dekstrosa dan ditemukan sebagai monosakarida bebas pada buah-buahan dan tanaman lain atau tergabung dalam glukosida, serta disakarida, oligosakarida, dan polisakarida. Glukosa merupakan produk akhir metabolism karbohidrat dan merupakan sumber enenrgi utama pada organism hidup, penggunaanya dikendalikan oleh insulin. Kelebihan glukosa diubah menjadi glikogen serta disimpan dalam hati dan otot untuk digunakan bila diperlukan, dan disamping itu, diubah menjadi lemak dan disimpan sebagai jaringan adiposa.Sedangkan glukosa yang terdapat didalam darah disebut sebagai glukosa darah atau *blood sugar* (Dorland, 2011)

Pemeriksaan glukosa darah puasa adalah pemeriksaan glukosa yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8-10 jam. Pada orang normal pengaturan besarnya konsentrasi glukosa darah sangat sempit, biasanya antara 80 dan 100mg/100ml darah pada orang yang sedang berpuasa yang diukur sebelum makan pagi. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120-140 mg/100ml selama kira-kira satu jam pertama setelah makan (*post prandial test*), namun umpan balik yang mengatur kadar glukosa darah dengan cepat biasanya terjadi dalam waktu 2 jam sesudah absorpsi karbohidrat yang terakhir. Sebaliknya pada keadaan lapar, fungsi glukoneogenesis dari hati menyediakan glukosa yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa (Guyton, 2007).

Selama puasa, kadar glukosa darah menurun, kadar insulin menurun, dan kadar glukagon meningkat. Perubahan hormon-hormon ini menyebabkan hati menguraikan glikogen melalui proses glikogenolisis dan membentuk glukosa melalui proses glukoneogenesis sehingga kadar glukosa darah dapat dipertahankan (Mark, 2000).

Kadar gula darah puasa memberikan petunjuk terbaik mengenai homeostatis glukosa keseluruhan. Respon metabolik terhadap pemberian karbohidrat dapat dinilai dengan pengukuran kadar glukosa postprandial yang diambil 2 jam setelah makan atau pemberian glukosa. Pengukuran konsentrasi glukosa darah postprandial memberikan informasi mengenai homeostatis glukosa sesaat. Evaluasi pengendalian glukosa jangka panjang dilakukan dengan mengukur hemoglobin terglikolisasi dalam eritrosit (Panjuantiningrum, Feranose. 2009).

Tabel 2.2. konsentrasi glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosa DM (mg/dl)

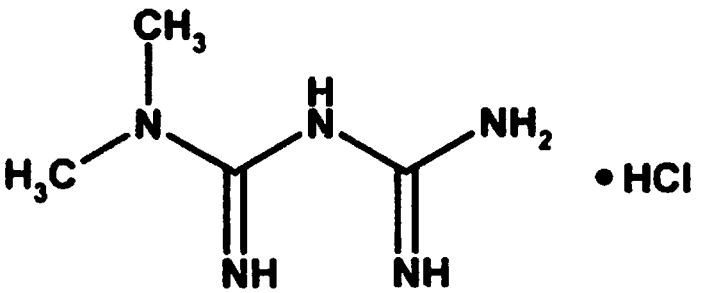
		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Vena	< 100	100 – 199	≥ 200
	kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Konsentrasi glukosa Darah puasa (mg/dl)	Vena	< 100	100 – 125	≥ 126
	kapiler	< 90	90 – 99	≥ 100

Sumber : purnamasari, 2009

2.1.3. Metformin

A. Definisi

Metformin adalah obat antihiperglikemi oral yang berasal dari golongan biguanid, obat ini bekerja menurunkan glukosa darah dengan menghambat glukoneogensis hepatik meski juga dapat mmemperbesar aktivitas atau jumlah reseptor insulin (Katzung, 2010).



Sumber : Katzung, 2010

Gambar 2.2 Struktur Kimia Metformin

B. Farmakodinamik Dan Farmakokinetik

Berdasarkan farmakodinamiknya Kerja metformin dalam menurunkan kadar gula darah tidak bergantung pada sel β pankreas yang berfungsi. Metformin bersifat antihiperglikemi tetapi bukan hipoglikemi. oleh sebab itu preparat ini mungkin lebih tepat disebut sebagai preparat "euglikemik". Adapun mekanisme kerja biguanid meliputi, penurunan glukoneogenesis dihati dan ginjal, menurunkan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan konversi glukosa menjadi laktat oleh entrosit, stimulasi langsung glikolisis dijaringan dengan peningkatan bersihan glukosa dari darah, dan penurunan kadar glukagon darah dan memacu peningkatan glukosa pada jaringan (Agoes, 2008 dan Katzung, 2010).

Menurut farmakokinetiknya Metformin diabsorpsi di usus halus , memiliki waktu paruh 1,5-3 jam, tidak berikatan dengan protein plasma, tidak dimetabolisme den diekskresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif (Goodman dan Gilman, 2012). Akibat blokade glukoneogenesis oleh metformin, obat ini dapat mengganggu metabolisme asam laktat dihati. Pada pasien insufisiensi

ginjal, biguanid menumpuk sehingga peningkatan resiko terjadinya asidosis laktat, yang agaknya menjadi suatu komplikasi yang bergantung pada dosis biguanid tersebut (Katzung, 2010).

C. Penggunaan klinis

Biguanid sangat sering diberikan pada pasien dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kerja insulin yang tidak efektif misalnya, sindrom resistensi insulin. Karena metformin merupakan suatu *insulin sparring agent* dan tidak meningkatkan berat badan atau mencetuskan hipoglikemia, obat ini menawarkan keuntungan dibandingkan dengan insulin atau sulfonilurea dalam menangani hiperglikemia pada individu-individu tersebut. Penelitian melaporkan bahwa terapi metformin menurunkan risiko terjadinya kelainan makrovaskular dan mikrovaskular, hal etrsebit berkebalikan dengan terapi lainnya, yang hanya memodifikasi dan morbiditas akibat kelainan mikrovaskular. Biguanid juga diindikasikan untuk digunakan dalam bentuk kombinasi dengan insulin secretagogue atau tiazolidinedion pada pasien DM tipe 2 yang kurang memberikan respon dengan monoterapi. Metformin berguna sebagai pencegahan diabetes tipe 2, perkembangan terbaru progam pencegahan diabetes mellitus tipe 2 menyimpulkan bahwa metformin manjur dalam mencegah onset baru diabetes tipe 2 pada usia pertengahan, pasien obesitas dengan gangguan toleransi glukosa dan hiperglikemia selama puasa. Hal yang menarik adalah bahwa metformin tidak mencegah timbulnya diabetes pada individu prediabetik yang lebih kurus dan lebih tua (Katzung, 2010).

Dosis metformin berkisar dari 500 mg, sampai maksimal sebesar 2,25 g per hari, dengan anjuran untuk memberikan obat ini dalam dosis efektif terkecil. Patokan yang umum digunakan adalah memulai pemberian metformin dengan teblet 500 mg sekali sehari ketika sarapan selama beberapa hari. Jika hal ini dapat ditoleransi dengan baik tanpa menimbulkan ke tidak nyamanan pada saluran cerna dan jika hiperglikemia menetap, tablet 500 mg kedua dapat diberikan pada waktu makan malam. Jika peningkatan dosis lanjut diperlukan setelah 1 minggu. Sebuah tablet 500 mg dapat ditambahkan pada saat makan siang, atau tablet dengan dosis

yang lebih besar 850 mg dapat diberikan dua kali sehari atau bahkan tiga kali sehari (dosis maksimum yang dianjurkan) bila diperlukan. Suatu kontrol glukosa yang adekuat baru dapat terjadi setelah 1-2 minggu pengobatan. Dosis pemberian harus selalu dibagi karena masuknya obat ini lebih dari 1000 mg pada satu waktu biasanya menimbulkan efek samping yang bermakna disaluran cerna (Katzung, 2010).

D. Kontraindikasi

Biguanid dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit ginjal, alkoholisme, penyakit hati, atau kondisi-kondisi yang menjadi faktor predisposisi timbulnya anoreksia jaringan misalnya, disfungsional kardiopulmonal kronik, karena adanya peningkatan risiko terjadinya asidosis laktat yang diinduksi obat golongan biguanid dengan keberadaan penyakit penyakit tersebut (Hardjosaputra Dkk, 2008).

E. Interaksi dan Toksisitas Obat

Interaksi merugikan dari metformin jika berinteraksi dengan alkohol karena dapat meningkatkan efek antihiperglikemi dan hiperlaktatemi. Meskipun demikian pasien yang diobati dengan metformin sebaiknya menghindari alkohol, dan alkoholisme yang merupakan suatu kontraindikasi. Sedangkan interaksi obat yang menguntungkan adalah, metformin secara luas digunnakan dalam kombinasi dengan suatu sulfonilurea. Tetapi tidak diketahui pasti adakah efek aditif atau sinergis antara kedua obat ini. Kombinasi metformin dan klofibrat pernah dicoba dan mungkin dapat bermanfaat (Hardjosaputra Dkk, 2008).

Efek toksik metformin sering terjadi pada saluran cerna berupa : anoreksia, mual, muntah, rasa tidak nyaman di abdomen, diare , dan terjadi pada hingga 20% pasien. Efek tersebut bergantung pada dosis, cenderung terjadi onset terapi, dan seringkali berlangsung sementara. Akan tetapi, penggunaan metformin mungkin terpaksa dihentikan pada 3-5% pasien karena diare presisten. absorpsi vitamin B_{12} tampaknya berkurang selama terapi dengan metformin dalam jangka panjang, dan skrining tahunan kadar vitamin B_{12} serum dan parameter sel darah merah telah

digalakkan oleh produsen obat untuk menentukan kebutuhan akan suntikan vitamin B_{12}. bila tidak terdapat hipoksia atau insufisiensi ginjal atau hati, asidosis laktat lebih jarang terjadi pada penggunaan metformin ketimbang fenformin (Katzung, 2010).

F. Penggunaan pada hewan coba

Menurut tabel konversi, Manusia dengan berat 70 kg menggunakan metformin dengan dosis 500 mg. Menurut Bacharach, 1964 dalam Nugroho (2012), nilai konversi dosis dari manusia ke mencit (*Mus musculus*) dengan berat 20 g adalah 0,0026, maka dosis yang diberikan ke mencit adalah 0,0026 X 500 = 1,3 mg/20g bb. Karena pemberian metformin secara peroral, maka perlu dilakukan pelarutan dalam aquades 10 ml, karena mengingat kapasitas lambung mencit 0,5 ml.

Tabel 2.3. konversi dosis hewan dengan manusia

Dicari Diketahui	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 Kg	Kucing 1,5 Kg	Kera 4 Kg	Anjing 12 Kg	Manusia 70 Kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,23	27,80	29,7	64,10	124,20	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,20	9,20	17,80	56,0
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,40	5,20	10,20	31,50
Kelinci 1,5 Kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,40	4,50	14,20
Kucing 1,5 Kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,20	4,10	13,0
Kera 4 Kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,43	0,1	1,9	6,1
Anjing 12 Kg	0,008	0,06	0,10	0,22	1,24	0,52	1,0	3,10
Manusia 70 Kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber : Anggara, 2009

2.1.4. Aloksan

A. Definisi

Pada uji farmakologi atau bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan diabetes melitus dapat diinduksi dengan cara pankreotomi dan pemberian zat kimia. Bahan toksik yang mampu menimbulkan efek pankreotomi disebut diabetogen, diantaranya adalah aloksan, pyrinuron, dan streptozotosin (Lehninger, 1982). Selain itu zat kimia lain yang dapat digunakan sebagai induktor (diabetogen) yaitu diaksosida, adrenalin, glukagon, EDTA. Diabetogen diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Fatmawati, 2008).

B. Dosis aloksan

Dosis aloksan 150 mg/kgbb yang diinjeksi secara intraperitoneal dipilih karena dosis ini merupakan dosis optimal untuk menyebabkan kondisi diabetes yang stabil dalam jangka waktu yang lama. Setelah 3 hari injeksi aloksan, dilakukan pengambilan darah dari ekor tikus untuk mengukur kadar glukosa darah tikus karena dalam waktu 12-48 jam pasca induksi aloksan telah terjadi kondisi hiperglikemia yang menetap (Yana, dkk, 2013). Aloksan yang didapatkan dalam serbuk 10 gram dilarutkan dalam 1 liter aquades (Lubis, Saepudin Dan Soesilawati, 2014).

C. Mekanisme kerja aloksan

Menurut Yana, Kurniawaty, dan Soleha (2013) Mekanisme kerja aloksan adalah sebagai berikut : Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi

membran sel beta dan peningkatan Ca2+, sehingga sitosol akan mengaktivasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun.

Insulin disekresikan oleh sel beta pankreas sebagai respon terhadap kenaikan kadar gula darah. Pada saat kadar gula darah normal waktu puasa sekresi insulin dalam kecepatan minimum. jika dalam waktu 3-5 menit kadar gula darah meningkat maka kecepatan sekresi insulin akan meningkat 10 kali lipat dari kadar insulin plasma. Di dalam otot insulin memiliki efek dalam meningkatkan ambilan glukosa, meningkatkan glikolisis, meningkatkan glikogenesis, meningkatkan ambilan asam amino dan sintesis protein. Insulin membantu meningkatkan ambilan glukosa otot dengan cara meningkatkan sifat permeabilitas otot sehingga glukosa bisa masuk kedalam otot. Pada sel lemak insulin berperan dalam peningkatan ambilan glukosa dan sintesis gliserol yang berperan dalam peningkatan sintesis trigliserida, sintesis asam lemak dan penurunan lipolisis. Jika pada sel hati insulin menyebabkan penurunan glukoneogenesis, glikogenolisis, lipolisis, pemecahan protein dan meningkatkan glikolisis, glikogenesis serta lipogenesis (Yodian, 2008). Apabila fungsi fisiologis insulin terganggu maka salah satu tanda yang dapat terlihat berupa peningkatan kadar glukosa darah.

Fakor-faktor lain yang menyebabkan peningkatan kecepatan sekresi insulin adalah, asam amino, hormon-hormon gastrointestinal (gastrin, sekretin, kolistokinin, dan gastric inhibitor peptide), hormon-hormon lain (glukagon, kortisol, growth hormon, progesteron dan esterogen), dan saraf otonom (Guyton, 2007).

Manusia yang menderita diabetes atau hewan yang diinduksi berpenyakit tersebut, jaringan pulau langerhans pada pankreasnya dihancurkan oleh zat aloksan sehingga tidak dapat mensintesis asam-asam lemak dan lipida dari glukosa. Mereka mengoksidasi asam lemak dengan laju melebihi laju normal, mengakibatkan produksi badan keton yang berlebihan, yang terkumpul di jaringan-jaringan, darah, dan air seni. Keadaan ini disebut ketosis. Pada hewan diabetik juga terjadi ketidak mampuan mengedarkan asam-asam amino darah

untuk memasuki jaringan perifer darah dengan laju normal. Ini menyebabkan penurunan laju biosintesis protein. Sebaliknya asam-asam amino yang dideaminasi di dalam hati dan rantai karbonnya diubah melalui glukoneogenesis menjadi glukosa darah. Penyeimbangan metabolik ini dikembalikan ke keseimbangan normalnya dengan pemberian insulin (Lehninger, 1982).

2.1.5. Obat Generik dan Obat Paten

Obat generik adalah obat yang telah habis masa patennya, sehingga dapat diproduksi oleh semua perusahaan farmasi tanpa harus membayar royalti. Obat generik biasanya menggunakan tatanama berdasarkan nama resmi dari farmakope atau berhubungan dengan nama obat/nama zat kimia internasional yang sudah dibakukan. Obat generik dibedakan menjadi dua yaitu, obat generik bermerek (OGM) yang lebih umum disebut obat bermerek dan obat generik berlogo (OGB) yang sering disebut obat generik saja. Meskipun harga obat generik lebih murah tetapi kualitasnya hampir sama dengan obat bermerek dan paten, hal ini dikarenakan obat generik dibuat sesuai dengan CPOB (cara pembuatan obat yang baik) (Yahdiana, 2010).

Obat paten adalah obat dengan zat aktif yang pertamakali ditemukan oleh industri farmasi. Obat ini dilindungi oleh hak paten sampai masa patennya habis, dan membutuhkan penilaian mengenai efikasinya, keamana, dan mutu secara lengkap. Obat paten dari sisi nama dagang yang dikenal di tengah-tengah masyarakat di Indonesia adalah obat generik bermerek (OGM) yang lebih umum disebut obat bermerek, hal ini dikarenakan industri farmasi telah mendaftarkan obat generik tersebut dengan nama dagang sesuai UU No 14, tahun 2001 tentang merek, dan inilah yang dikenal sebagai *branded generic* obat generik dengan nama dagang. Obat ini juga telah mendapat nomor registrasi dari pihak berwenang (BPOM, 2011).

Pabrik sebagai produsen obat akan menentukan formulasi obat sesuai CPOB dan memenuhi standar penilaian tertentu. Salah satu parameter yang gunakan adalah kelarutan yang dipengaruhi berbagai faktor, antara lain :

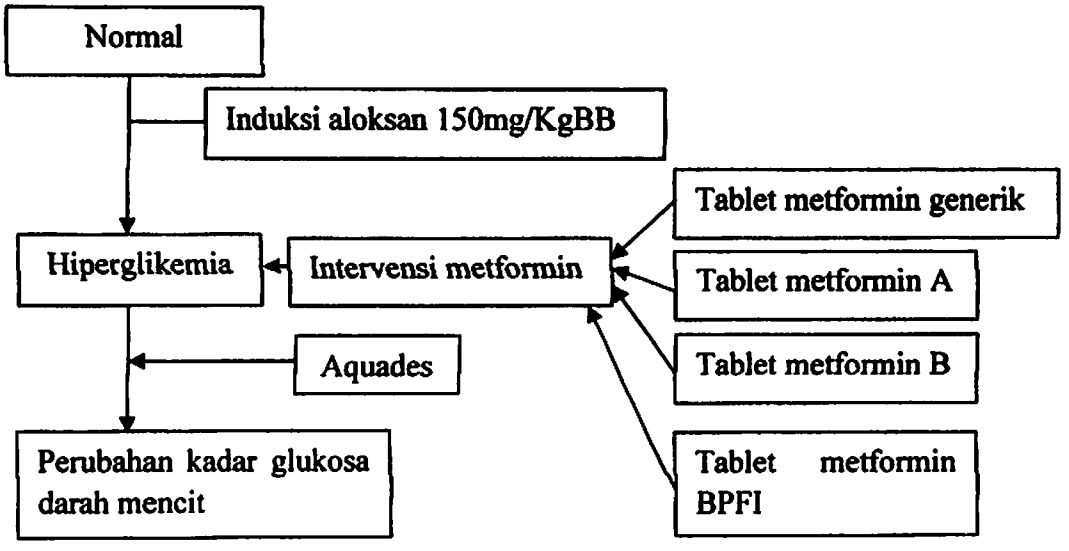
1. Sifat fisikokimia obat dapat dilihat dari segi luas permukaan partikel obat. Hal ini dikarenakan semakin luas pemukaan partikel semakin luas pula daerah yang kontak langsung dengan pelarut, sehingga partikel tersebut akan menjadi lebih mudah larut dalam pelarut (Ardiarini Ari, 2006).
2. Sifat bahan tambahan obat meliputi sebagai berikut :
   a. Bahan pengisi

      Adalah bahan yang inert yang ditambahkan untuk membuat bulk agar dapat dibuat tablet yang *acceptable.* Sebuah pabrik dapat saja memilih bahan pengisi yang berbeda untuk zat aktif yang sama dengan pabrik lain. Salah satu dasar pertimbangan pemilihan bahan pengisi adalah kecepatan kelarutan bahan pengisi, disamping faktor harga.
   b. Bahan pengikat

      adalah bahan yang digunakan untuk meningkatkankan kualitas kohesi tablet dan dapat mempengaruhi proses kehancuran tablet. maka tiap-tiap pabrik berhak menentukan jenis bahan pengikat, asalkan tidak mempengaruhi zat aktif (inert).
   c. Bahan penghancur.

      Adalah bahan yang ditambahkan untuk memudahkan tablet hancur atau pecah ketika kontak dengan pelarut (Ardiarini Ari, 2006).

2.2. Kerangka Teori



Sumber : Katzung,2010 dan Yana, kurniawati, soleha, 2013

Gambar 2.3 Skema Kerangka Teori

2.3. Hipotesis

Ho : Tidak Ada perbedaan efektivitas penurunan kadar glukosa darah antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet metformin terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan yang mengalami hiperglikemia.

Ha : Ada perbedaan efektivitas penurunan kadar glukosa darah antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet metformin terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan yang mengalami hiperglikemia.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis metode penelitian ini adalah dengan metode eksperimental, dengan *pre* dan *post test control group design.*

3.2. Waktu Dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang dalam rentang waktu dari bulan Oktober sampai November 2014.

3.3. Populasi Dan Subjek/Sampel Penelitian

3.3.1.Populasi

Populasi penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) wistar jantan.

3.3.2.Sampel Dan Besar Sampel

A. Sampel

Sampel penelitian ini meliputi mencit (*Mus musculus*) wistar jantan yang diinduksi aloksan.

B. Besar Sampel

Besar sampel dihitung dengan rumus *Federer*, dengan perhitungan sebagai berikut:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n = besar sampel

t = jumlah perlakuan

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$
$$(n-1)(5-1) \geq 15$$
$$(n-1)\,4 \geq 15$$
$$(n-1) \geq 3{,}75$$
$$n \geq 4{,}75$$

Setiap kelompok perlakuan terdapat minimal 5 ekor mencit (*Mus musculus*) wistar jantan. Peneliti memilih untuk menggunakan 5 ekor mencit (*Mus musculus*) wistar jantan tiap kelompok dengan jumlah kelompok perlakuan sebanyak 5 kelompok sehingga jumlah seluruh sampel penelitian sebanyak 25 ekor.

C. Perhitungan Besar Dosis Metformin

Metformin dalam penelitian ini digunakan sebagai obat yang akan dibandingkan efektifitasnya dengan kontrol positif (metformin murni atau bahan pembanding farmakope Indonesia (BPFI)), kontrol negatif (aquades), dan obat yang akan dibandingkan adalah metformin generik, obat paten A, dan B. Berdasarkan Laurence Dan Bacharach pada tabel konversi dosis obat :

- Dosis metformin manusia 70 kg = 500 mg

  Konversi dosis untuk manusia 70 kg ke mencit 20g = 0,0026

  Rumus :

  dosis untuk manusia x 0,0026 =..... mg/mencit 20 gram

  jadi dosis metfomin untuk mencit adalah

  500 mg x 0,0026 = 1,3 mg /mencit dengan berat 20 gram

  Misal :

  Berat badan untuk mencit 30 gram maka :

  $\frac{30}{20}$ x 1,3 mg = 1,95 mg

  Sedangkan kebutuhan sediaan obat untuk diintervensi secara oral dalam bentuk suspensi sebagai berikut :

  $\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{dosis yang tersedia}}$ x volume yang ada = ml

Misal :

untuk mencit dengan berat badan 30 g

$\frac{1,95\ mg}{500\ mg}$ x 100 ml = 0,3 ml yang diberikan secara oral

D. Perhitungan Dosis Aloksan

Dosis aloksan 150 mg/kgbb yang diinjeksi secara intraperitoneal dipilih karena dosis ini merupakan dosis optimal untuk menyebabkan kondisi diabetes yang stabil dalam jangka waktu yang lama (Katsumata *et al.*, 1992 dalam Szkudelski, 2001). Aloksan yang didapatkan dalam serbuk 10 gram dilarut kan dengan aquades sebanyak 1 liter (Lubis, Saepudin, dan Soesilawati, 2014).

- Dosis aloksan = 150 mg/kgBB

  Dosis untuk mencit 30 g yaitu :

  $\frac{30}{1000}$ x 150 = 4,5 mg untuk mencit 30 g

- Pelarutanya menggunakan 1 g aloksan : 100 ml aquades

  $\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{dosis yang tersedia}}$ x volume yang ada = ml

  $\frac{4,5\ mg}{1000\ mg}$ x 100 ml = 0,45 ml di suntikkan intra peritoneal

E. Teknik Pengambilan Sampel Darah Pada Mencit (*Mus musculus*)

Menurut Sirois (2005), pengambilan darah pada mencit (*Mus musculus*) hampir sama yaitu melalui plexus reorbitalis pada mata, vena ekor (v. lateralis ekor), pada vena saphena yang terdapat pada bagian kaki dan pengambilan langsung dari jantung. Pada penelitian ini mencit (*Mus musculus*) diambil darahnya pada bagian vena ekor (v. lateralis ekor) dengan cara mencit(*Mus musculus*) dimasukkan dalam kandang atau tempat yang sesuai ukuran tubuh mencit. Ekor mencit (*Mus musculus*) dijulurkan keluar dan vena lateralis pada ekor di tusuk menggunakan lanset dan darah di tampung pada strip glukosa.

3.3.3.Kritria Inklusi Dan Ekslusi

A. Kriteria Inklusi

1. Umur 2-3 bulan
2. Berat badan 20 - 35 gram
3. Kondisi sehat (aktif dan tidak cacat)

B. Kriteria Ekslusi

1. Mencit tidak bergerak aktif
2. Mencit mati selama masa penelitian

3.3.4.Cara Sampling

Pada penelitian ini sampel diperoleh dengan metode *simple random sampling.*

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1.Variabel independen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian beberapa obat paten metformin.

3.4.2. Variabel dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar.

3.5. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No		Variabel dependen	Variabel independen
1.	Definisi	Glukosa darah adalah glukosa yang terdapat didalam darah atau *blood sugar* yang merupakan Hasil akhir dari metabolisme karbohidrat . (Guyton, 2007)	Metformin adalah obat antihiperglikemia oral yang berasal dari golongan biguanid, obat ini bekerja menurunkan glukosa darah dengan menghambat glukoneogensis hepatik meski juga dapat mmemperbesar aktivitas atau jumlah reseptor insulin. (Katzung,2010)
2.	Alat ukur	Alat yang digunakan adalah *glukometer nesco*	Timbangan
3.	Cara ukur	Dengan cara mengambil darah dari ekor mencit dan dihitung menggunakan glukometer	Melakukan konversi dosis obat dari manusia ke mencit. 0,0026 X 500 (dosis tablet metformin)=
4.	Hasil ukur	Gula darah puasa normal : 80-100mg/dl. Hiperglikemia:>100mg/dl.	Didapatkan dosis untuk 20 g mencit sama dengan 1,3 mg
5.	Skala ukur	Rasio	Rasio

3.6. Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data

3.6.1. Data Primer

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer berupa kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) wistar yang telah diinduksi aloksan, data diperoleh sebelum dan sesudah intervensi obat meformin, obat generik, dan obat paten. Langkah–langkah yang dilakukan untuk mengumpulkan data sebagai berikut :

a. Langkah 1 :

Mempersiapkan sampel sebanyak 25 ekor mencit (*Mus musculus*) wistar jantan, dibagi menjadi 5 kelompok diadaptasikan selama 1 minggu di laboratorium dan diberi pakan standar.

b. Langkah 2 :

Dilakukan pemeriksaan awal kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) wistar yang sebelumnya telah dipuasakan selama 8 jam pada hari ke-8.

c. Langkah 3 :

Mencit wistar diinduksi aloksan dengan dosis 3 mg untuk mencit 20 g secara intraperitoneal disuntikan hanya 1 kali pada hari ke 8.

d. Langkah 4 :

Mencit diukur kadar glukosa darahnya pada hari ke 11 yang sudah dipuasakan selama 8 jam (*pre test*).

e. Langkah 5 :

Setelah mencit mencapai kadar glukosa darah hiperglikemia, 25 mencit dibagi ke dalam 5 kelompok secara *random*.

f. Langkah 6 :

Setelah dilakukan pengukuran kadar glukosa darah (*pre test*) kelompok mencit (*Mus musculus*) wistar diberi tablet metformin per oral selama 7 hari.

1. Kelompok I : aquadest
   Mencit diberikan perlakuan berupa pakan standar, dan aquadest
2. Kelompok II : obat metformin murni atau BPFI (bahan pembanding farmakope Indonesia)
   Mencit diberikan perlakuan berupa pakan standar dan obat metformin BPFI dengan dosis 1,3 mg/20g diberikan 1 kali sehari pada pagi hari.
3. Kelompok III : obat generik metformin
   Mencit diberikan perlakuan berupa pakan standar dan obat generik dengan dosis 1,3 mg/20g diberikan 1 kali sehari pada pagi hari.
4. Kelompok IV : obat paten A
   Mencit diberikan perlakuan berupa pakan standar dan obat paten A dengan dosis 1,3 mg/20g diberikan 1 kali sehari pada pagi hari.
5. Kelompok V : obat paten B
   Mencit diberikan perlakuan berupa pakan standar dan obat paten B dengan dosis 1,3 mg/20g diberikan 1 kali sehari pada pagi hari.

g. Langkah 7 :

Setelah perlakuan selama 7 hari, dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah mencit wistar yang sebelumnya telah dipuasakan selama 8 jam (*Post test*) pada hari ke 18.

h. Langkah 8 :

Semua data kadar glukosa sebelum dan setelah perlakuan yang diperoleh, ditabulasi, dibuat rata-rata dan dianalisis.

3.6.2. Alat Yang Digunakan

1. Kandang mencit
2. Spuit
3. Kapas
4. Lancet
5. Strip glukosa
6. Sonde lambung
7. Tabung reaksi
8. Timbangan
9. Glukometer *nesco*

3.6.3. Bahan Yang Digunakan

1. Obat generik metformin
2. Dua obat paten metformin
3. Obat metformin murni (BPFI)
4. *Aquadest*
5. CMC
6. Aloksan
7. Alkohol 70%

3.6.4. Etik Penggunaan Hewan Percobaan

Menurut Hanafiah dan Amir (2008) Hewan percobaan akan mengalami berbagai keadaan luar biasa yang menyebabkan penderitaan, seperti rasa nyeri, ketidaknyamanan, ketidak seimbangan, dan pada akhirnya kematian. Sebagai bangsa yang beradab hewan percobaan yang menderita untuk kebaikan manusia, wajib dihormati hak azasinya dan diperlakukan secara manusiawi.

Penelitian kesehatan dengan menggunakan hewan percobaan secara etis dapat dipertanggung jawabkan, jika :

1. Tujuan penelitian dinilai cukup bermanfaat.
2. Desain penelitian dapat menjamin bahwa penelitian mencapai tujuannya.
3. Tujuan penelitian tidak dapat dicapai menggunakan subjek atau prosedur alternatif.
4. Manfaat yang akan diperoleh jaug lebih berarti dibandingkan dengan penderitaan yang dialami oleh hewan tersebut.

Beberapa perinsip dasar adalah sebagai berikut:

1. Untuk menjamin pengetahuan biologi dan pengembangan cara-cara lebih baik dalam melindungi kesehatan dan kesejahteraan manusia, diperlukan pada spesies hewan yang utuh. Ini dilakukan setelah pertimbangan yang seksama karena jika layak, harus digunakan metode seperti model matematika, simulasi komputer, dan sistem *in voitro.*
2. Hewan yang dipilih untuk penelitian harus sesuai spesies dan mutunya serta jumlahnya hendaknya sekecil mungkin, namun hasil penelitiannya absah secara ilmiah.
3. Peneliti dan tenaga kerja lainnya harus memperlakukan hewan pecobaan sebagai makhluk perasa, memperhatikan pemeliharaan dan pemanfaatannya secara memahami cara mengurangi penderitaannya.
4. Peneliti harus menganggap bahwa prosedur yang menimbulkan rasa nyeri pada manusia, juga menimbulkan rasa nyeri pada *spesies* bertulang belakang termasuk primata.

5. Pada akhir penelitian bahkan pada waktu dilakukan percobaan, hewan yang menderita nyeri hebat atau terus menerus menjadi cacat yang tidak dapat dihilangkan harus dimatikan tanpa rasa nyeri.
6. Hewan yang akan dimanfaatkan untuk penelitian hendaknya dipelihara dengan baik , termasuk kandang, makan, air minum, tranportasi dan cara penangananya sesuai tingkah laku dan kebutuhan biologik tiap *species.*
7. Pimpinan lembaga yang memanfaatkan hewan percobaan bertanggung jawab penuh atas segala hal yang tidak mengikuti etik pemanfaatan hewan percobaan diilembaganya sebaliknya pimpinan wajib menjaga keselamatan dan kesehatan para pengelola, dengan cara :
   a. Pemeriksaan kesehatan setiap satu tahun sekali dan memberikan imunisasi terhadap penyakit-penyakit yang mungkin ditularkan akibat pekerjaannya.
   b. Menyediakan alat pelindung seperti masker, sarung tangan, sepatu karet/ pelindung sepatu, tutup kepala, pelindung mata, dan jas laboratorium.
   c. Menyediakan fasilitas fisik ruangan maupun peralatan yang memenuhi persyaratan keamanan kerja dan ergonomic sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kecelakaan.
   d. Penangan limbah yang baik dan benar untuk mencegah terjadinya pencemaran.

Dalam hal memanfaatkan hewan percobaan untuk penelitian kesehatan digunakan prinsip 3R, yaitu : replacement, reduction, dan refinement.

1. Replacement

   Ada dua alternatif untuk replacement, yaitu :

   a. Replacement relatif : yaitu tetap memanfaatkan hewan percobaan sebagai donor organ, jaringan, atau sel.
   b. Replacement absolut, yaitu tidak memerlukan bahan dari hewan, melainkan pemanfaatan galur sel (cell lines) atau program komputer.
2. Reduction

   Mengurangi pemanfaatan jumlah hewan percobaan sehingga sesedikit mungkin, dengan bahan bantuan ilmu statistik, program komputer, dan teknik-

teknik biokimia serta tidak mengurangi penelitian dengan hewan percobaan apabila tidak perlu.

3. Refinement

   Mengurangi ketidaknyamanan yang diderita oleh hewan percobaan sebelum, selama, dan setelah penelitian, misalnya pemberian analgetik.

Peneliti mengajukan surat keterangan ethical clearance kepada Unit Bioetika Humaniora-Kedokteran Islam (UBH-KI) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

3.7. Metode Teknis Analisis Data

3.7.1.Cara Pengolahan analisis data

Data hasil pengamatan dianalisis secara statistik dengan Anova dilanjuttkan dengan analisis post Hoc. Analisis statistik ini menggunakan program SPSS (Statistical Product and Service Solution) dan $p < 0,05$ dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya. Dipilih one way anova karena penelitian ini menggunakan lebih dari dua kelompok untuk menguji generalisasi sehingga data sampel dianggap mewakili populasi.ada pun syarat yang harus dipenuhi pada uji *one way* ANOVA sebagai berikut :

1. Data numerik pada kelompok kategorik
2. Distribusi data harus normal
3. Varians data harus sama

Jika tidak memenuhi syarat, maka diupayakan untuk melakukan transformasi data supaya distribusi menjadi normal dan varians menjadi sama. Jika variabel transformasi tidak terdistribusi normal ataru varians tetap tidak sama, maka alternatifnya dipilih uji Kruskal Wallis. Jika pada uji ANOVA atau Kruskal Wallis menghasilkan nilai $p < 0,05$, maka dilanjutkan dengan melakukan analisis Post Hoc (Dahlan, 2013)

Desain tabel hasil penelitian lima kelompok uji dan desain tabel hasil rata-rata penelitian dari semua kelompok seperti contoh pada Tabel 3.2 dan Tabel 3.3.

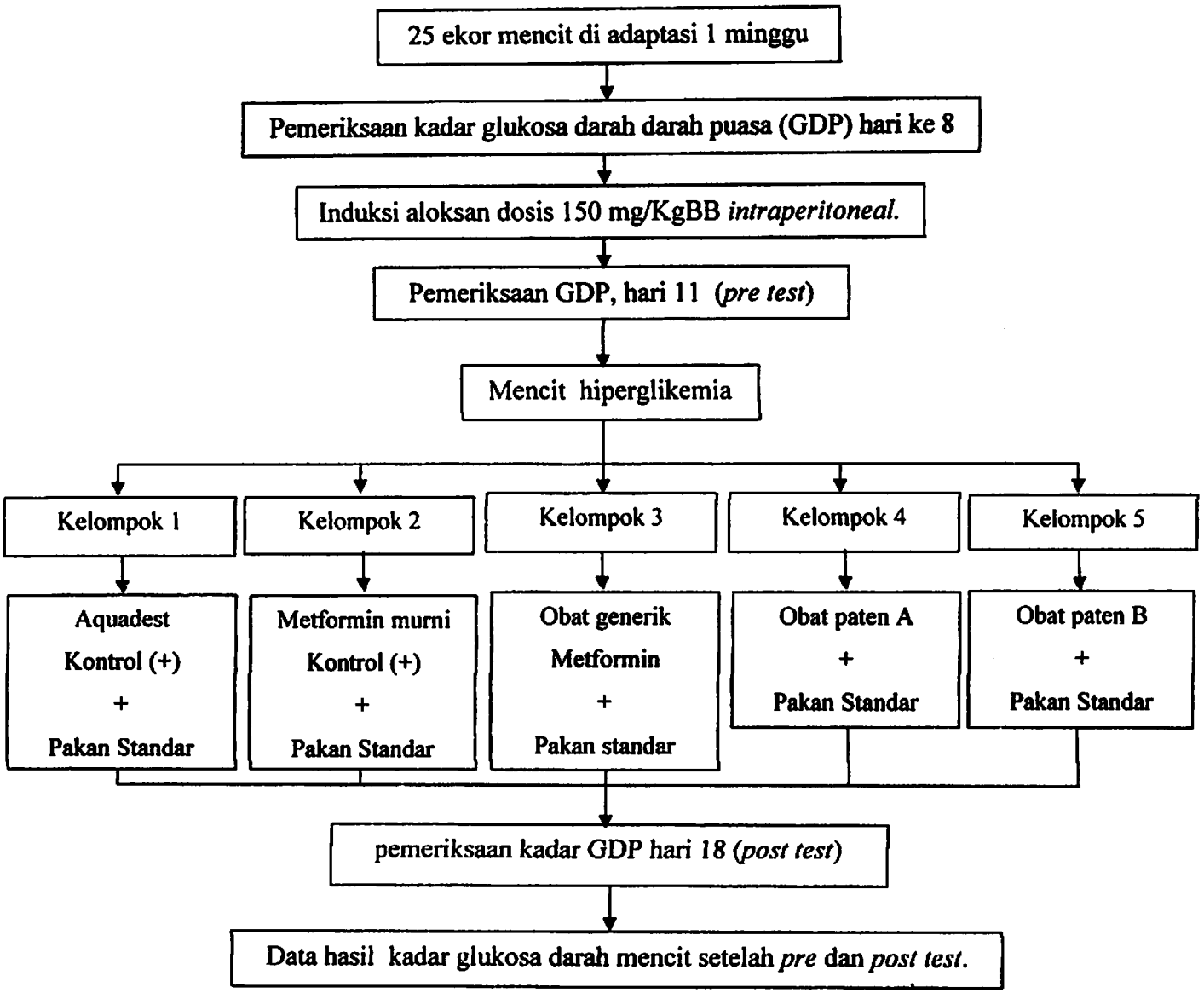
Tabel 3.2. hasil pemeriksaan kelompok I (Aquades)

No	Kelompok (Aquades)	I Sebelum diinduksi aloksan	Sesudah diinduksi aloksan (*pre test*)	Sesudah intervensi metformin (*post test*)
1.	Mencit 1			
2.	Mencit 2			
3.	Mencit 3			
4.	Mencit 4			
5.	Mencit 5			
	Rata – rata			

Tabel 3.3. Hasil Rata- Rata Penelitian Semua Kelompo

No	Kadar Glukosa / Kelompok	Sebelum diinduksi aloksan	Sesudah diinduksi aloksan (*pre test*)	Sesudah intervensi Metformin (*post test*)
1.	Aquadest (kontrol -)			
2.	Metformin murni /BPFI (kontrol +)			
3.	Metformin generik			
4.	Obat paten metformin A			
5.	Obat paten metformin B			

3.8. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Skema Alur Penelitian

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Data Hasil Penelitian

Penelitian tentang perbandingan efektifitas penurunan kadar glukosa darah antara produk obat generik dan obat paten metformin pada mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan didapatkan hasil penelitian sebagai berikut :

Tabel 4.1. Hasil pengukuran rata-rata kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) sebelum percobaan (awal), setelah induksi aloksan (*pretest*) dan sesudah diintervensi menggunakan tablet metformin (*posttest*).

No	Rata-rata kadar Glukosa / Kelompok	Awal	pretest	Posttest
1.	(K 1) Aquadest	75,6 mg/dl	148,2 mg/dl	125,4 mg/dl
2.	(K 2) Metformin BPFI	88,2 mg/dl	142,6 mg/dl	69,8 mg/dl
3.	(K 3) Metformin Generik	72,2 mg/dl	147,2 mg/dl	77,4 mg/dl
4.	(K 4) Metformin Paten 1	89 mg/dl	144,6 mg/dl	75,2 mg/dl
5.	(K 5) Metformin Paten 2	72,4 mg/dl	139,8 mg/dl	68,6 mg/dl

Keterangan :

1. K 1: Kelompok kontrol negatif (-) menggunakan aquadest
2. K 2: Kelompok kontrol positif (+) menggunakan metformin murni atau BPFI
3. K 3: Kelompok obat metformin generik
4. K 4: Kelompok obat metformin paten 1
5. K 5: Kelompok obat metformin paten

Rata-rata kadar gula darah pada kelompok perlakuan dapat dilihat dari tabel di atas (gambar 4.1). Pada tabel di atas terlihat penurunan kadar gula darah mencit setelah pemberian perlakuan pada kelompok 2 (metformin BPFI), 3 (metformin generik), 4 (metformin paten 1), dan 5 (metformin paten 2). Kelompok aquadest juga mengalami penurunan kadar gula darah tetapi tidak mencapai kadar normal gula darah pada saat puasa (<100 mg/dl). Penurunan kadar gula darah terbanyak

terdapat pada kelompok 5 (obat metformin paten 2), dan paling sedikit mengalami penurunan kadar gula darah yaitu pada kelompok 1 (aquades).

4.1.2. Analisis Data

Analisis statistik didalam penelitian ini digunakan untuk menguji hipotesis sebagai berikut, Ho: Tidak Ada perbedaan efektivitas penurunan kadar glukosa darah antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet metformin terhadap kadar gula darah mencit (*Musmusculus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan yang mengalami hiperglikemia, dan Ha : Ada perbedaan efektivitasnya pada hewan uji.

Data pengukuran kadar gula darah yang digunakan adalah kadar gula darah setelah dilakukan intervensi (tabel 4.1). Data tersebut kemudian dilakukan uji statistik *anova* yang kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* (Dahlan, 2013).

Tabel 4.2. Hasil Analisis Statistik Kadar Glukosa Darah Sebelum Perlakuan (*pre test*)

Kelompok	Mean	Standar deviasi	Maksimum	Minimum
Kelompok 1 (-) aquades	148,2	18,745	128	174
Kelompok 2 (+) BPFI	142,6	14,755	129	160
Kelompok 3 generik	147,2	29,643	127	196
Kelompok 4 paten 1	144,6	13,126	131	160
Kelompok 5 peten 2	139,8	8,701	131	151

Tabel 4.3. Hasil Analisis Statistik Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (*post test*)

Kelompok	Mean	Standar deviasi	Maksimum	Minimum
Kelompok 1 (-) aquades	125,4	6,348	131	115
Kelompok 2 (+) BPFI	69,8	14,550	83	50
Kelompok 3 generik	77,4	13,183	91	60
Kelompok 4 paten 1	75,2	24,509	98	40
Kelompok 5 peten 2	68,6	23,061	100	35

Tabel diatas adalah analisis deskriptif dari data kadar glukosa darah mencit sebelum perlakuan (*pre test*) dan setelah perlakuan (*post test*) pada (Tabel 4.2 dan tabel 4.3). Pada tabel ini dapat dilihat rata-rata (*mean*) kadar gula darah mencit untuk melihat pemusatan data dan dapat dilihat standar deviasi yang berguna untuk melihat penyebaran data pada setiap kelompok. Kedua hal tersebut berguna untuk melihat karakteristik data sebelum dilakukannya uji hipotesis. Selanjutnya data dilakukan uji normalitas.

1. **Uji normalitas**

   Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah populasi data berdistribusi normal atau tidak. Angka p>0,05 menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Hasil uji normalitas kadar gula darah pada *pre test* dan *post test* menunjukkan nilai probabilitas p>0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa populasi data berdistribusi normal.

2. **Uji Homogenitas**

   Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah varian populasi homogen atau tidak. Nilai signifikan lebih dari 0,05 berarti bahwa varian dari dua atau lebih kelompok data adalah homogen.

   Setelah dilakukan uji homogenitas terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) didapatkan nilai p pada kadar gula darah *pre test* adalah 0,114 dan nilai p pada kadar gula darah *post test* adalah 0,192, yang berarti bahwa varian dari dua atau lebih kelompok data adalah homogen dan dapat dilanjutkan pada uji *anova*.

3. **Uji Anova**

   Uji *anova* dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan penurunan kadar gula darah antar kelompok mencit yang telah dilakukan intervensi. Data yang digunakan pada uji ini adalah data yang memiliki distribusi normal dan memiliki varians yang sama atau homogen (Dahlan, 2013)

Tabel 4.4. Hasil uji *anova*

	DK	Db	MK	F hitung	Nilai p
Antar kelompok	11355.840	4	2838.960	9.109	.000
Dalam kelompok	6233.200	20	311.660		
Total	17589.040	24			

Keterangan:

DK : jumlah kuadrat — MK : Mean Kuadrat

db : derajad kebebasan — Fh : F hitung

Dari tabel 4.4 menunjukkan bahwa antar kelompok mencit mempunyai nilai p = 0,0005 yang mana (p < 0,05). Berarti Ho ditolak dan diterimanya Ha: terdapat perbedaan penurunan kadar gula darah yang signifikan antar kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

4. Uji Post Hoc

Perhitungan statistik uji *post hoc* sumber variasi kelompok perlakuan dengan taraf signifikansi 5% (dapat dilihat di lampiran) menunjukkan bahwa perbandingan antar kelompok perlakuan aquadest dengan obat BPFI, metformin generik, obat paten 1,dan obat paten 2 memiliki signifikan (p<0,05) yang menunjukkan bahwa Ho ditolak, berarti ada perbedaan penurunan gula darah yang bermakna antara kelompok perlakuan aquades dengan kelompok perlakuan BPFI, metformin generik, obat paten 1, dan obat paten 2.

Sedangkan perbandingan antara kelompok perlakuan BPFI, metformin generik, obat paten 1, obat paten 2 memiliki signifikan (p>0,05) yang berarti Ho diterima. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan BPFI, metformin generik, obat paten 1, dan obat paten 2.

Tabel 4.5. Uji Post Hoc

(I)Kelompok	(J)kelompok	Nilai P
K(-)	K(+)	0.000
	K(generik)	0.000
	K(paten 1)	0.000
	K(paten 2)	0.000
K(+)	K(-)	0.000
	K(generik)	0.504
	K(paten 1)	0.634
	K(paten 2)	0.915
K(generik)	K(-)	0.000
	K(+)	0.504
	K(paten 1)	0.846
	K(paten 2)	0.440
K(paten 1)	K(-)	0.000
	K(+)	0.634
	K(generik)	0.846
	K(paten 2)	0.561
K(peten 2)	K(-)	0.000
	K(+)	0.915
	K(generik)	0.440
	K(paten 1)	0.561

4.2. Pembahasan

Penelitian ini menggunakan subjek penelitian mencit (*Mus musculus*) jantan galur wistar, sebanyak 25 ekor yang dibuat menjadi hiperglikemia menggunakan larutan aloksan, yang diinjeksi secara intra peritoneal dengan cara memegang leher mencit, menjepit ekor mencit, kemudian mencubit, dan mengangkat kulit pada bagian abdomen lalu diinjeksi menggunakan spuit 1 cc, untuk melihat pengaruhnya dilakukan optimasi selama 12-48 jam pasca induksi aloksan (Yana, dkk, 2013) (lihat lampiran 4). Hiperglikemia pada mencit (*Mus musculus*) terjadi setelah dilakukan induksi menggunakan aloksan 125-150 mg/kgbb secara intraperitoneal. aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh mencit, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Selanjutnya dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca2+, sehingga sitosol akan mengaktivasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun. Insulin disekresikan oleh sel beta pankreas sebagai respon terhadap kenaikan kadar gula darah. Sehingga terjadilah hiperglikemia pada mencit (Yana, dkk, 2013). Penggunan aloksan untuk membuat hiperglikemia pada mencit (*Mus musculus*) sejalan dengan penelitian yang dilakukan Panjuantiningrum (2009), Setiawan (2010), dan Putri (2012) yang menggunakan aloksan sebagai zat induksi pada subjek penelitian dan menunjukkan peningkatan kadar gula darah pada mencit dan tikus yang diinduksi aloksan.

Berdasarkan tabel 4.1 dapat dilihat penurunan kadar gula darah rata-rata 5 kelompok mencit (*Mus musculus*) yang telah diintervensi selama 7 hari. Kelompok 1 sebagai kontrol (-) yang telah diinduksi aloksan dan hanya diintervensi dengan aquades, ternyata juga terjadi penurunan kada gula darah. Penurunan yang terjadi pada kelompok negatif dapat diakibatkan oleh karena,

aloksan dosis 125-150 mg/ kg BB belum mampu merusak sel β pancreas secara ireversibel (Setiawan, 2010). Peningkatan kadar gula darah akan merespon sel beta pankreas yang masih berfungsi untuk mensekresi insulin guna mengembalikan kadar gula darah kembali ke normal (Guyton, 2007). Penurunan kadar gula darah pada kelompok 1 (-), mencit yang hanya diberi aquades pada penelitian ini, juga ditemukan pada penelitian Setiawan (2010) dan Putri (2012), yang menunjukkan bahwa mencit atau tikus yang diinduksi aloksan dan hanya diberikan aquades sebagai intervensi juga mengalami penurunan kadar gula darah. Tetapi berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Sari (2010), mencit yang diinduksi aloksan dan hanya diberikan aquades tidak mengalami penurunan kadar gula darah, dalam hal ini aloksan kemungkinan telah merusak sel beta pankreas, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun. Sehingga terjadilah hiperglikemia pada mencit.

Penurunan kadar gula darah setelah dilakukan intervensi menggunakan tablet metformin. Pada kelompok metformin BPFI, obat metformin generik, obat paten 1 dan obat paten 2 diberikan secara peroral menggunakan sonde lambung berdasarkan dosis yang telah ditentukan (cara hitung dosis metformin lihat dilampiran), yang dilakukan dengan cara menjepit kulit bagian leher menggunakan ibu jari dan jari telunjuk serta menjepit bagian ekor menggunakan jari kelingking, kemudian sonde dimasukkan secara perlahan (lihat lampiran 4). Penurunan kadar gula darah yang terjadi pada mencit disebabkan oleh kerja dari metformin sebagai berikut, Menurut Manaf dan Achmad (2013), efek terapeutik metformin antara lain meningkatkan ikatan reseptor, meningkatkan *glikogenesis*, menurunkan kadar glukosa darah, menghambat pengosongan lambung, menghambat penyerapan glukosa *intestinal*, menghambat *methylglyoxal* sehingga dapat mencegah *glukotoksisitas*, serta menghambat *degradasi GLP-1* (Glukagon like peptide -1). Hasil dari sebuah studi juga menunjukkan bahwa metformin paling banyak menurunkan *HbA1c* dibanding obat antidiabetik yang lain, dan yang paling penting dikarenakan mekanisme kerja metformin salah satunnya adalah meningkatkan ikatan dan jumlah reseptor insulin.

Berdasarkan farmakodinamiknya kerja metformin dalam menurunkan kadar gula darah tidak bergantung pada sel β pankreas yang berfungsi sebagai pensekresi insulin. Mekanisme kerja biguanid meliputi, penurunan glukoneogenesis dihati dan ginjal, menurunkan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan konversi glukosa menjadi laktat oleh entrosit, stimulasi langsung glikolisis dijaringan dengan peningkatan bersihan glukosa dari darah, dan penurunan kadar glukagon darah dan memacu peningkatan glukosa pada jaringan (Agoes, 2008 dan Katzung, 2010). Hasil penelitian ini didukung oleh beberapa penelitian lain seperti yang dilakukan Ripudaman (2010), pada kasus diabetes mellitus tipe 2 peningkatan laju produksi glukosa darah dapat dikaitkan karena peningkatan glukoneogenesis, dari hasil penelitiannya didapatkan bahwa metformin menurunkan tingkat produksi glukosa pada pasien diabetes mellitus melalui penurunan proses glukoneogenesis. Sedangkan menurut Natali dan Ferreninni (2006), menyatakan bahwa metformin meningkatkan sensitivitas insulin pada saat puasa dan meningkatkan ambilan glukosa oleh hati. Metformin mengaktivasi enzim Adenosin Monofosfat protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan kadar adiponektin, disamping itu aktivasi AMPK akan menurunkan kadar TNF £ dan interleukin (IL) 6 dan selanjutnya secara tidak langsung akan meningkatkan produksi dan sekresi adiponektin, sehingga kedua mekanisme diatas pada gilirannya akan memperbaiki resistensi insulin dan mencegah konversi prediabetes menjadi diabeters tipe 2. Hasil penelitian dengan pemberian metformin selama 12 minggu, menunjukkan bahwa kadar glukosa darah (KGD) Puasa pada kelompok perlakuan dengan TGT yang disertai GDPT, terjadi penurunan KGD Puasa bermakna ($p = 0.003$) (Manaf, 2008).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa telah terjadi penurunan kadar gula darah pada mencit (*Mus musculus*) yang menerima perlakuan dengan tablet metformin BPFI, metformin generik maupun metformin paten. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan Putri (2012) dan Wardani (2010), bahwa pemberian tablet metformin pada mencit dan tikus hiperglikemia dapat menurunkan kadar gula darah puasa, tetapi pada kedua penelitian tersebut metformin hanya digunakan sebagai kontrol positif. Sedangkan pada penelitian ini

metformin generik dan metformin berbagai paten merupakan obat yang dibandingkan efektifitasnya.

Hasil rata-rata penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) yang telah didapat pada penelitian ini kemudian dilakukan analisis statistik yang bertujuan untuk menguji hipotesis yang telah dibuat. Langkah awal yaitu melakukan uji normalitas data untuk melihat apakah data terdistribusi dengan normal, didapatkan hasil uji kelompok I,II,II,IV, dan V bahwa nilai P > 0,05, yang berarti data terdistribusi dengan normal. Menentukan data homogen atau tidak dapat dilakukan dengan uji homogenitas, dari hasil penelitian didapatkan bahwa data homogeny dengan nilai P=0,192 atau P>0.05 (Dahlan, 2013).

Pada tabel 4.3 menjelaskan hasil uji *anova* yang dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbadaan penurunan kadar gula darah antar kelompok mencit yang telah dilakukan intervensi. Data yang digunakan pada uji ini adalah data yang memiliki distribusi normal dan memiliki varians yang sama atau homogen. Hasil uji *anova* didapatkan nilai P 0.0005 < 0,05 yang berati Ho ditolak dan Ha diterima yang berarti Ada perbedaan efektivitas penurunan kadar glukosa darah antara kelompok perlakuan. Untuk mencari dimana letak perbedaan yang terjadi dilakukan uji *post hoc* (lihat tabel 4.4). Dan didapatkan hasil bahwa perbandingan antar kelompok perlakuan aquadest dengan obat BPFI, metformin generik, obat paten 1,dan obat paten 2 memiliki signifikan (p<0,05) yang menunjukkan ada perbedaan penurunan gula darah yang bermakna. Sedangkan perbandingan antara kelompok perlakuan BPFI, metformin generik, obat paten 1, obat paten 2 memiliki signifikan (p>0,05), yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan penurunan kadar gula darah yang bermakna. Jadi dapat disimpulkan bahwa dalam penelitian ini, efektifitas tablet metformin BPFI, generik, paten 1 dan paten 2 adalah sama.

Dari hasil penelitian dan analisis statistik diperoleh bahwa perbandingan efektifitas beberapa produk obat paten metformin pada mencit (*mus musculus*) jantan galur wistar menunjukkan bahwa telah terjadi perbedaan efektifitas penurunan kadar gula darah pada kelompok (-) negatif dan kelompok intervensi,

tetapi tidak menunjukkan perbedaan efektifitas penurunan kadar gula darah pada kelompok intervensi obat metformin BPFI, generik, paten 1 dan paten 2

Berdasarkan hasil penelitian, tablet metformin generik dan paten tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan metformin generik dan paten memiliki efektifitas penurunan kadar gula darah yang sama pada kondisi hiperglikemia. Efektifitas penurunan kadar gula darah yang sama pada pada metformin BPFI, generik, maupun paten ini menandakan bahwa, Pabrik sebagai produsen obat tersebut telah menentukan formulasi obat yang baik yang telah memenuhi standar penilaian tertentu. Salah satu parameter yang gunakan adalah kelarutan yang dipengaruhi berbagai faktor, antara lain : sifat fisikokimia obat dan sifat bahan tambahan obat. Sifat fisikokimia dapat dilihat dari segi luas permukaan partikel obat. Hal ini dikarenakan semakin luas pemukaan partikel semakin luas pula daerah yang kontak langsung dengan pelarut, sehingga partikel tersebut akan menjadi lebih mudah larut dalam pelarut. Sedangkan sifat bahan tambahan obat meliputi sebagai berikut : bahan pengisi, adalah bahan yang inert yang ditambahkan untuk membuat bulk agar dapat dibuat tablet yang *acceptable.* Sebuah pabrik dapat saja memilih bahan pengisi yang berbeda untuk zat aktif yang sama dengan pabrik lain. Salah satu dasar pertimbangan pemilihan bahan pengisi adalah kecepatan kelarutan bahan pengisi, disamping faktor harga. Bahan pengikat adalah bahan yang digunakan untuk meningkatkankan kualitas kohesi tablet dan dapat mempengaruhi proses kehancuran tablet. Maka tiap-tiap pabrik berhak menentukan jenis bahan pengikat, asalkan tidak mempengaruhi zat aktif (inert). Bahan penghancur adalah bahan yang ditambahkan untuk memudahkan tablet hancur atau pecah ketika kontak dengan pelarut (Ardiarini Ari, 2006). Perbedaan obat paten dan generik adalah berikut Obat paten adalah obat dengan zat aktif yang pertamakali ditemukan oleh industri farmasi. Obat ini dilindungi oleh hak paten sampai masa patennya habis, dan membutuhkan penilaian mengenai efikasinya, keamana, dan mutu secara lengkap. Obat paten dari sisi nama dagang yang dikenal di tengah-tengah masyarakat di Indonesia adalah obat generik bermerek (OGM) yang lebih umum disebut obat bermerek, hal ini dikarenakan industri farmasi telah mendaftarkan obat generik tersebut dengan

nama dagang sesuai UU No 14, tahun 2001 tentang merek, dan inilah yang dikenal sebagai *branded generic* obat generik dengan nama dagang. Obat ini juga telah mendapat nomor registrasi dari pihak berwenang (BPOM, 2011). Sedangkan obat generik adalah obat yang telah habis masa patennya, sehingga dapat diproduksi oleh semua perusahaan farmasi tanpa harus membayar royalti. Obat generik biasanya menggunakan tatanama berdasarkan zat kimia resmi dari farmakope atau berhubungan dengan nama obat/nama zat kimia internasional yang sudah dibakukan. Obat generik dibedakan menjadi dua yaitu, obat generik bermerek (OGM) yang lebih umum disebut obat bermerek dan obat generik berlogo (OGB) yang sering disebut obat generik saja. Meskipun harga obat generik lebih murah tetapi kualitasnya hampir sama dengan obat bermerek dan paten, hal ini dikarenakan obat generik dibuat sesuai dengan CPOB (cara pembuatan obat yang baik) (Yahdiana, 2010). Dengan demikian efisiensi dan pemerataan layanan kesehatan bagi masyarakat yang menderita diabetes dapat ditingkatkan menggunakan terapi obat metformin generik ataupun metformin paten dalam menurunkan kadar gula darah.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Tidak ada perbedaan efektifitas penurunan kadar gula darah yang signifikan pada mencit (*Mus musculus*) hiperglikemia yang diberi intervensi menggunakan obat metformin generik maupun obat paten.

5.2. Saran

1. Dapat dilakukan penelitian selanjutnya untuk melihat efek samping dari penggunaan tablet metformin generik maupun obat paten.
2. Dapat dilakukan penelitian uji disolusi tablet metformin generik maupun obat paten.

DAFTAR PUSTAKA

ADA (American Diabetes Association). 2009. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diakses dari : *http://care. Diabetes journals.org /content/ 27/suppl_1/s5.full.*

Agoes, H Azwar. 2008. Obat Hipoglikemi Oral. dalam: Staf Pengajar Farmakologi FK UNSRI. 2008. Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Indonesia. Hal.718.

Andayani T.M, Arifin I, dan Prasetyaningrum E . 2006. Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang Tahun 2006. Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik Vol . 4 No. 1 Juni 2007. Hal. 28.

Anggara Ranu. 2009. Pengaruh Ekstrak Kangkung Darat terhadap Efek Sedasi pada Mencit BALB/C. Karya tulis ilmiah. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.

Antari, N.P.U, Larasanty, L.P.F, dan Purnamaningrat, A.A.I.D. 2013. Tingkat Kepuasan Pasien terhadap Penggunaan Obat Metformin Generik dan Metformin Generik Bermerek (Branded Generic) pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan di Badan Rumah Sakit Umum Tabanan. Jurnal Farmasi Udayana Vol 2 No2 tahun 2013. Hal. 27.

Atmojo A.A.A, Sunoko H.R. 2006. Perbandingan Bioavailabilitas (Bioekivalensi) Obat Cimetidine dalam Sediaan Generik dan Paten Secara In Vitro. Karya Tulis Ilmiah. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Indonesia. Hal. 4

Ardiarini Ari. 2006. Perbandingan Bioavabilitas (Bioequivalensi) Obat Cimetidine dalam Sediaan Generik dan Paten Secara Invitro.Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. Hal 8-10

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM) (2004), *Pedoman Uji Bioekivalensi.* cetakan I, Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Jl. Percetakan Negara No. 23. Jakarta.

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM) (2006). *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik.* Jakarta.

Banker Gilbert dan Anderson Neil. 1994.Tablet dalam Teori dan Praktek Farmasi Industri Leon Lachman.UI Press.. Hal 661-662, 697-703

Dahlan M Sopiyudin. 2013. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Salemba medika. Jakarta. Indonesia. Hal. 88-89.

Fatmawati Emi. 2008. Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Daun Sambiloto (Andrographis Paniculata Ness.) Terhadap Kadar Kolesterol, Ldl (Low Density Lipoprotein), Hdl (High Density Lipoprotein) dan Trigliserida Darah Tikus (Rattus Norvegicus) Diabetes. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN). Malang.

Fooster, Daniel W. 2000. Diabetes Mellitus. Terjemahan oleh: Andry Hartono. EGC. Jakarta. Indonesia. Hal 2206-2207.

Goodman dan Gilman. 2012. Dasar Farmakologi Terapi. EGC. Jakarta. Indonesia. Hal. 1674.

Guyton Arthur ,C. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. EGC . Jakarta. Indonesia. Hal. 871-881, dan Hal. 1010-1022.

Hanafiah, M. Jusuf dan Amir Amri. 2008. Etika kedokteran dan Hukum Kesehatan.Ed. IV. EGC. Jakarta. Indonesia. Hal. 191-193. diakses pada tanggal 30 september 2014

Hardjosapoutra Purwanto, dkk. 2008. Data Obat di Indonesia , edisi 11. PT. Muliapurna Jayaterbit. Jakarta. Indonesia. Hal 402-403.

Katzung, Bertram G. 2010. Farmakologi Dasar dan Klinik. EGC. Jakarta. Indonesia. Hal. 719-720.

Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 328/MENKES/SK/VIII/2013. 2013. *Formularium Nasional*. Jakarta : MENKES RI.

King Robert E. Tablets, Capsules, and Pills in Remington's Pharmaceutical Sciences.Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania.1980. pages 1555-1557.

Lehninger, Albert L. 1982. Dasar-Dasar Biokimia Jilid 3. Erlangga. Jakarta.

Leon Shargel, Andrew B.C. YU. 1988. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua, Leon Shargel, Andrew B.C. YU. Airlangga University Press : Surabaya .hal 85.

Lubis Eva Ariani, Saepudin, dan Soesilawati Soesi Asiah. 2014. Pengaruh Maserat Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Terhadap Kadar Kolesterol Darah Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Hiperglikemia. Jurnal Formica online, vol. 1, No.1, Januari 2014.

Manaf. A. Dkk. 2008. Effect of Metformin Therapy on Plasma Adiponectin In Obesity with Prediabetes Patients. Division of Endocrinology And Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Andalas University/ Dr M Djamil Hospital, Padang Indonesia

Manaf Asman dan Rudijanto Achmad. 2013. Metformin Tetap Menjadi Pilihan Utama Terapi Diabetes Melitus Tipe. Jurnal Medica. Vol.xxxix. 2013(*http://jurnalmedika.com/edisi tahun 2013/edisi no 10 vol xxxix, 2013/624 kegiatan/1402 metformin tetap menjadi pilihan utama terapi diabetes melitus tipe 2*, Diakses 27 Agustus 2014).

Mark, Dawn B. 2000. Biokimia Kedokteran Dasar. EGC. Jakarta. Hal. 467

Natali,A dan Ferrannini. E. 2006.Pengaruh Metformin Dan Thiazolidinediones Pada Penekanan Produksi Glukosa Hepatik Dan Menstimulasi Pengambilan Glukosa Pada Diabetes Tipe 2: Review Sistematis. Departemen Of Internal Medicine. University Of Pisa School Of Medicine, Via Roma 67, 56126, Pisa, Italia

Nugroho Christianto Adhy. 2012. Aktivitas Hipokolesterolimik Ekstrak Rosela (*Hibiscus Sabdariffa*) Pada Tikus Putih Diabetes. Skripsi. Program Study biologi, fak MIPA. Universitas katolik widya mandala madiun.

Panjuantiningrum, Feranose. 2009. Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah *(Hylocereus Polyrhizus)* terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Surakarta

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2011. Nomor HK.03.1.23.10.11.08481. Tentang Kriteria dan Tatalaksana Registrasi Obat. Jakarta

Peraturan Menteri Kesehatan RI No : HK.02.02/MENKES/068/1/2010 tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah. Jakarta. MENKES RI.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI).2011. *Buku Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2.* Jakata . Hal. 1-32.

Price, Sylvia Anderson. 2006. Dalam Buku Patofisiologi Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit. Jakarta : EGC . Hal 1260-1267.

Purnamasari, Dyah. 2009. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus. Dalam: Aru W Sudoyo, dkk. Ilmu Penyakit dalam. Jilid III Edisi V. Interna Publishing. Jakarta. Indonesia. Hal. 1880-1881.

Putri Olivia Bunga. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Labu Siam (*Sechium Edule)* terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikuswistar yang Diinduksi Aloksan. Karya Tulis Ilmiah. Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. Indonesia. Hal. Ix.

Ripudaman S. Hundal. Dkk. 2010. Mekanisme Kerja Metformin dalam Mengurangi Produksi Glukosa Pada Diabetes Type 2. National institutes of healt. Amerika Serikat : PMC2995498

Sari Heni Maiela. 2010. Uji Efek Hipoglikemik Ekstra Etanol Gambir (Uncaria Gambir Roxb) Pada Tikus Putih jantan dengan Metode Induksi Aloksan Dan Toleransi Glukosa. Skripsi. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah. Jakarta. Indonesia. Hal. 2.

Sari Permata Devia. 2011. *Uji Disolusi Terbanding Tablet Metformin Hidrokiorida Generik Berlogo dan Bermerek.* Program Studi Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia. Jogjakarta.

Setiawan. Rudi. 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa L*) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret . Surakarta. Indonesia.

Sirois M. 2005. Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures. Elsevier Mosby. Philadelphia. USA. Hal. 167-172 .

Soegondo, Sidartawan. 2009. Farmakoterapi dan Pengendalian Glikemia Diabetes Mellitus Tipe 2. dalam: Aru W Sudoyo, dkk. *Ilmu* Penyakit Dalam. Jilid III Edisi V. Interna Publishing Jakarta. Indonesia. Hal. 1884 -1885.

Szkudelski, T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action In B Cell of The Rat Pancreas, Physiological Research 50: 536-546.

Wardani Riska Kusuma. 2010. Perbandingan Efek Hipoglikemik Bekatul Beras Hitam dengan Metformin pada Mencit BALB/C yang diinduksi *Streptozotocin.* Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta (tidak dipublikasikan). Hal 24.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.

Yahdiana. Harahap. 2010. Peran Bioanalisis dalam Penjaminan Kualitas Obat Dan Peningkatan Kualitas Hidup Pasien. Universitas Indonesia. Jakarta. Indonesia. Hal : 7-8

Yana E, Kurniawaty E, Soleha T. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Jengkol (Pithecellobium Lobatum Benth.) terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Sprague dawley yang Diinduksi Aloksan. Fakultas Kedokeran Universitas Negeri Lampung.

Yodhian F Leilani. 2008. Hormon Insulin. Dalam: Staf Pengajar Farmakologi FK UNSRI. 2008. Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Indonesia. Hal.708-712.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Obat

- Dosis obat metformin
  - Dosis metformin manusia 70 kg = 500 mg

    Konversi dosis untuk manusia 70 kg ke mencit 20g = 0,0026

    dosis untuk manusia x 0,0026 =..... mg/mencit 20 gram

    jadi dosis metfomin untuk mencit adalah

    500 mg x 0,0026 = 1,3 mg /mencit dengan berat 20 gram

    Misal :

    Berat badan untuk mencit 30 gram maka :

    $\frac{30}{20}$ x 1,3 mg = 1,95 mg

    Sedangkan kebutuhan sediaan obat untuk diintervensi secara oral dalam bentuk suspensi sebagai berikut :

    $\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{dosis yang tersedia}}$ x volume yang ada = ml

    Misal :

    untuk mencit dengan berat badan 30 g

    $\frac{1{,}95\ \text{mg}}{500\ \text{mg}}$ x 100 ml = 0,3 ml yang diberikan secara oral

- Dosis obat aloksan

  Dosis aloksan = 150 mg/kgBB

  Dosis untuk mencit 30 g yaitu :

  $\frac{30}{1000}$ x 150 = 4,5 mg untuk mencit 30 g

- Pelarutannya dengan perbandingan 1 g aloksan : 100 ml aquades

  $\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{dosis yang tersedia}}$ x volume yang ada = ml

  $\frac{4{,}5\ \text{mg}}{1000\ \text{mg}}$ x 100 ml = 0,45 ml di suntikkan intra peritoneal

Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Mencit

Tabel hasil pemeriksaan kadar gula darah mencit kelompok 1 (aquades)

No	Kelompok 1 Aquades	BB mencit	Sebelum aloksan	Sesudah aloksan	Sesudah obat
1.	Mencit 1	26, 32 g	41 mg/dl	139 mg/dl	115 mg/dl
2.	Mencit 2	29, 33 g	103 mg/dl	174 mg/dl	129 mg/dl
3.	Mencit 3	27, 78 g	84 mg/dl	139 mg/dl	131 mg/dl
4.	Mencit 4	28, 54 g	50 mg/dl	161 mg/dl	124 mg/dl
5.	Mencit 5	30, 38 g	100 mg/dl	128 mg/dl	128 mg/dl
	Rata – rata		75,6 mg/dl	148,2 mg/dl	125,4 mg/dl

Tabel hasil pemeriksaan kadar gula darah mencit kelompok 2 (metformin BPFI)

No	Kelompok 2 BPFI	BB mencit	Sebelum aloksan	Sesudah Aloksan	Sesudah Obat
1.	Mencit 1	24,78 g	100 mg/dl	129 mg/dl	73 mg/dl
2.	Mencit 2	31,48 g	100 mg/dl	160 mg/dl	83 mg/dl
3.	Mencit 3	22,77 g	73 mg/dl	131 mg/dl	83 mg/dl
4.	Mencit 4	31,26 g	70 mg/dl	136 mg/dl	60 mg/dl
5.	Mencit 5	25,69 g	98 mg/dl	157 mg/dl	50 mg/dl
	Rata – rata		88,2 mg/dl	142,6 mg/dl	69,8 mg/dl

Tabel hasil pemeriksaan kadar gula darah mencit kelompok 3 (metformin generik)

No	Kelompok 3 Generic	BB mencit	Sebelum aloksan	Sesudah Aloksan	Sesudah Obat
1.	Mencit 1	29,12 g	65 mg/dl	134 mg/dl	60 mg/dl
2.	Mencit 2	30,66 g	44 mg/dl	128 mg/dl	88 mg/dl
3..	Mencit 3	28,34 g	103 mg/dl	196 mg/dl	91 mg/dl
4.	Mencit 4	23,77 g	44 mg/dl	130 mg/dl	80 mg/dl
5.	Mencit 5	26,14 g	105 mg/dl	155 mg/dl	68 mg/dl
	Rata – rata		72,2 mg/dl	147,2 mg/dl	77,4 mg/dl

Tabel hasil pemeriksaan kadar gula darah mencit kelompok 4 (metformin paten 1)

No	Kelompok 4 Obat paten I	BB mencit	Sebelum	Sesudah	Sesudah
1.	Mencit 1	24,19 g	105 mg/dl	135 mg/dl	85 mg/dl
2.	Mencit 2	26,77 g	98 mg/dl	131 mg/dl	40 mg/dl
3.	Mencit 3	26,17 g	41 mg/dl	140 mg/dl	93 mg/dl
4.	Mencit 4	24,79 g	101 mg/dl	157 mg/dl	60 mg/dl
5.	Mencit 5	32,25 g	100 mg/dl	160 mg/dl	98 mg/dl
	Rata – rata		89 mg/dl	144,6 mg/dl	75,2 mg/dl

Tabel hasil pemeriksaan kadar gula darah mencit kelompok 5 (metformin peten 2)

No	Kelompok 5 Obatpaten II	BB mencit	Sebelum aloksan	Sesudah Aloksan	Sesudah Obat
1.	Mencit 1	24,74 g	100 mg/dl	142 mg/dl	72 mg/dl
2.	Mencit 2	25,08 g	70 mg/dl	131 mg/dl	35 mg/dl
3.	Mencit 3	26,13 g	40 mg/dl	131 mg/dl	68 mg/dl
4.	Mencit 4	28,24 g	60 mg/dl	129 mg/dl	100 mg/dl
5.	Mencit 5	31,30 g	92 mg/dl	144 mg/dl	68 mg/dl
	Rata – rata		72,4 mg/dl	139,8 mg/dl	68,6 mg/dl

Tabel hasil pemeriksaan rata-rata kadar gula darah 5 kelompok perlakuan

No	Kadar Glukosa / Kelompok	Awal	pretest	Posttest
1.	(K 1) Aquadest	75,6 mg/dl	148,2 mg/dl	125,4 mg/dl
2.	(K 2) Metformin BPFI	88,2 mg/dl	142,6 mg/dl	69,8 mg/dl
3.	(K 3) Metformin Generic	72,2 mg/dl	147,2 mg/dl	77,4 mg/dl
4.	(K 4) Metformin Paten 1	89 mg/dl	147,6 mg/dl	75,2 mg/dl
5.	(K 5) Metformin Paten 2	72,4 mg/dl	139,8 mg/dl	68,6 mg/dl

Keterangan :

1. K 1: Kelompok kontrol negatif (-) menggunakan aquadest
2. K 2: Kelompok kontrol positif (+) menggunakan metformin murni atau BPFI
3. K 3: Kelompok obat metformin generik
4. K 4: Kelompok obat metformin paten 1
5. K 5: Kelompok obat metformin paten

Lampiran 3. Hasil analisis data menggunakan SPSS versi 16

Tabel Analisis deskriptif kadar gula darah pre test

	Kelompok			Statistic	Std. Error
sesudahinduksialoksan	K(-)	Mean		148.20	8.387
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	124.91	
			Upper Bound	171.49	
		5% Trimmed Mean		147.89	
		Median		139.00	
		Variance		351.700	
		Std. Deviation		18.754	
		Minimum		128	
		Maximum		174	
		Range		46	
		Interquartile Range		34	
		Skewness		.598	.913
		Kurtosis		-1.424	2.000
	K(+)	Mean		142.60	6.608
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	124.25	
			Upper Bound	160.95	
		5% Trimmed Mean		142.39	
		Median		136.00	
		Variance		218.300	
		Std. Deviation		14.775	
		Minimum		129	
		Maximum		160	
		Range		31	

	Interquartile Range		28	
	Skewness		.503	.913
	Kurtosis		-3.046	2.000
K(generik)	Mean		147.20	13.257
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	110.39	
		Upper Bound	184.01	
	5% Trimmed Mean		145.61	
	Median		130.00	
	Variance		878.700	
	Std. Deviation		29.643	
	Minimum		127	
	Maximum		196	
	Range		69	
	Interquartile Range		48	
	Skewness		1.540	.913
	Kurtosis		1.819	2.000
K(paten 1)	Mean		144.60	5.870
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	128.30	
		Upper Bound	160.90	
	5% Trimmed Mean		144.50	
	Median		140.00	
	Variance		172.300	
	Std. Deviation		13.126	
	Minimum		131	
	Maximum		160	
	Range		29	
	Interquartile Range		26	
	Skewness		.380	.913

		Kurtosis		-2.819	2.000
	K(peten 2)	Mean		139.80	3.891
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	129.00	
			Upper Bound	150.60	
		5% Trimmed Mean		139.67	
		Median		142.00	
		Variance		75.700	
		Std. Deviation		8.701	
		Minimum		131	
		Maximum		151	
		Range		20	
		Interquartile Range		16	
		Skewness		.080	.913
		Kurtosis		-1.878	2.000

Tabel Analisis deskriptif kadar gula darah post test

	Kelompok			Statistic	Std. Error
Setelahintervensimetformin	K(-)	Mean		125.40	2.839
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	117.52	
			Upper Bound	133.28	
		5% Trimmed Mean		125.67	
		Median		128.00	
		Variance		40.300	
		Std. Deviation		6.348	
		Minimum		115	

	Maximum		131	
	Range		16	
	Interquartile Range		10	
	Skewness		-1.446	.913
	Kurtosis		1.928	2.000
K(+)	Mean		69.80	6.507
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	51.73	
		Upper Bound	87.87	
	5% Trimmed Mean		70.17	
	Median		73.00	
	Variance		211.700	
	Std. Deviation		14.550	
	Minimum		50	
	Maximum		83	
	Range		33	
	Interquartile Range		28	
	Skewness		-.551	.913
	Kurtosis		-1.760	2.000
K(generik)	Mean		77.40	5.896
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	61.03	
		Upper Bound	93.77	
	5% Trimmed Mean		77.61	
	Median		80.00	
	Variance		173.800	
	Std. Deviation		13.183	
	Minimum		60	
	Maximum		91	
	Range		31	

	Interquartile Range		26	
	Skewness		-.432	.913
	Kurtosis		-1.944	2.000
K(paten 1)	Mean		75.20	10.961
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	44.77	
		Upper Bound	105.63	
	5% Trimmed Mean		75.89	
	Median		85.00	
	Variance		600.700	
	Std. Deviation		24.509	
	Minimum		40	
	Maximum		98	
	Range		58	
	Interquartile Range		46	
	Skewness		-.812	.913
	Kurtosis		-1.181	2.000
K(peten 2)	Mean		68.60	10.313
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	39.97	
		Upper Bound	97.23	
	5% Trimmed Mean		68.72	
	Median		68.00	
	Variance		531.800	
	Std. Deviation		23.061	
	Minimum		35	
	Maximum		100	
	Range		65	
	Interquartile Range		34	
	Skewness		-.236	.913

Kurtosis	1.931	2.000

Tabel uji normalitas kadar gula darah pre test

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
sesudahinduksialoksan	K(-)	.288	5	.200*	.915	5	.500
	K(+)	.272	5	.200*	.827	5	.133
	K(generik)	.319	5	.106	.781	5	.056
	K(paten 1)	.237	5	.200*	.877	5	.296
	K(peten 2)	.244	5	.200*	.892	5	.365

Tabel uji normalitas kadar gula darah post test

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
setelahintervensimetformin	K(-)	.259	5	.200*	.870	5	.266
	K(+)	.218	5	.200*	.892	5	.368
	K(generik)	.189	5	.200*	.930	5	.598
	K(paten 1)	.255	5	.200*	.900	5	.412
	K(peten 2)	.290	5	.198	.917	5	.511

Tabel uji homogenitas kadar gula darah pre test

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.133	4	20	.114

Tabel uji homogenitas kadar gula darah post test

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.688	4	20	.192

Tabel uji anova

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11355.840	4	2838.960	9.109	.000
Within Groups	6233.200	20	311.660		
Total	17589.040	24			

Tabel uji post hoc

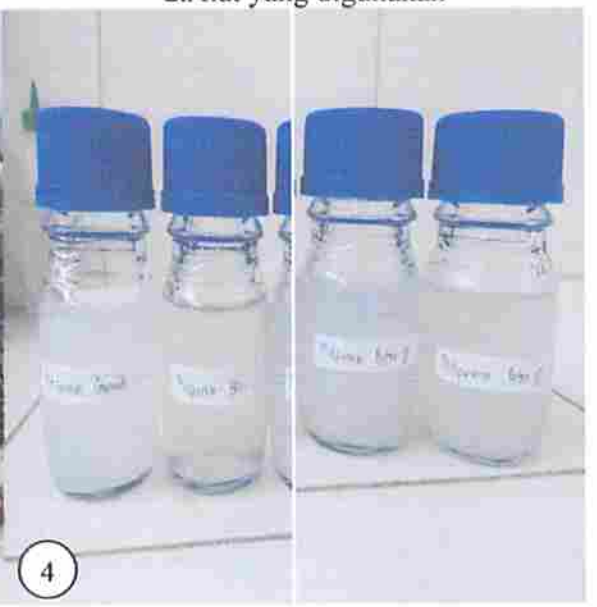
(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	55.600*	11.165	.000	32.31	78.89
	K(generik)	48.000*	11.165	.000	24.71	71.29
	K(paten 1)	50.200*	11.165	.000	26.91	73.49
	K(peten 2)	56.800*	11.165	.000	33.51	80.09
K(+)	K(-)	-55.600*	11.165	.000	-78.89	-32.31
	K(generik)	-7.600	11.165	.504	-30.89	15.69
	K(paten 1)	-5.400	11.165	.634	-28.69	17.89
	K(peten 2)	1.200	11.165	.915	-22.09	24.49
K(generik)	K(-)	-48.000*	11.165	.000	-71.29	-24.71
	K(+)	7.600	11.165	.504	-15.69	30.89
	K(paten 1)	2.200	11.165	.846	-21.09	25.49
	K(peten 2)	8.800	11.165	.440	-14.49	32.09
K(paten 1)	K(-)	-50.200*	11.165	.000	-73.49	-26.91
	K(+)	5.400	11.165	.634	-17.89	28.69
	K(generik)	-2.200	11.165	.846	-25.49	21.09
	K(peten 2)	6.600	11.165	.561	-16.69	29.89
K(peten 2)	K(-)	-56.800*	11.165	.000	-80.09	-33.51
	K(+)	-1.200	11.165	.915	-24.49	22.09
	K(generik)	-8.800	11.165	.440	-32.09	14.49
	K(paten 1)	-6.600	11.165	.561	-29.89	16.69

Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian

1.Mortil

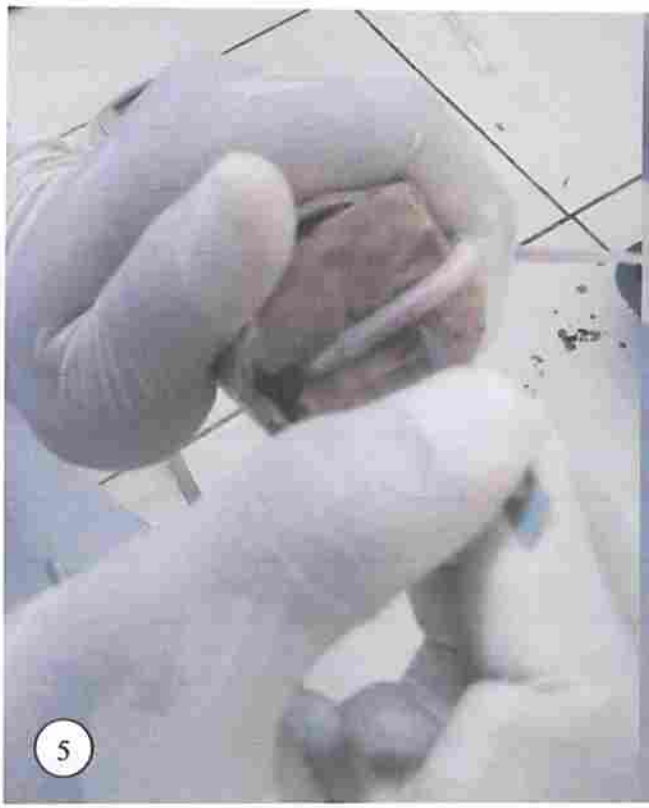
2.Alat yang digunakan

3. Kandang Mencit



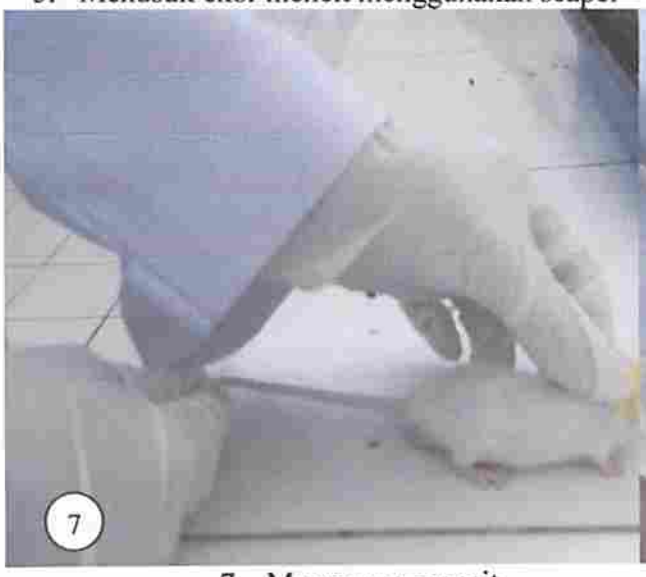
4. Obat metformin yang telah dilarutkan

Gambar. Alat dan bahan

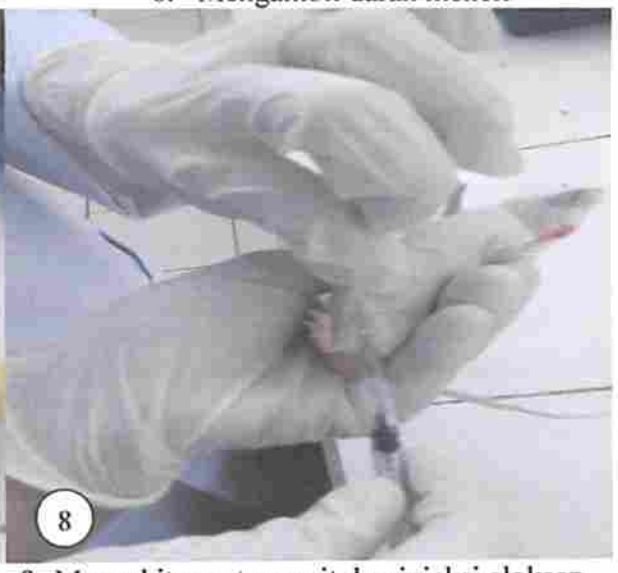


5. Menusuk ekor mencit menggunakan scapel

6. Mengambil darah mencit



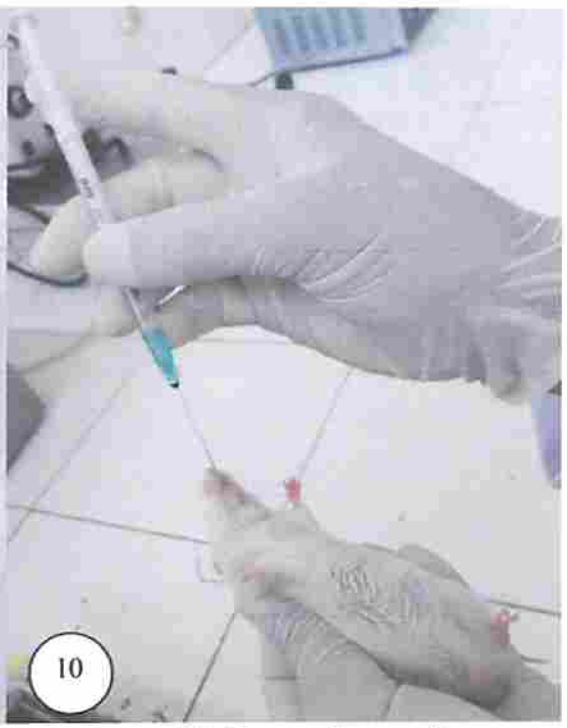
7. Memegang mencit



8. Mencubit perut mencit dan injeksi aloksan

Gambar. Cara kerja

9. Menumbuk obat metformin



10. Menyonde mencit

11. Memasukkan mencit kedalam tabung fiksasi

12. Menimbang mencit

Gambar. Cara Kerja

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

KARTU AKTIVITAS BIMBINGAN SKRIPSI

NAMA MAHASISWA : Eksaka Tajamata	PEMBIMBING I : Erlati Svarni S.Si, M.Farm, Apt
NIM : 70.2011.004	PEMBIMBING II : dr. Yesi Astri, M.Kes

JUDUL SKRIPSI :

NO	TGL/BLN/THN KONSULTASI	MATERI YANG DIBAHAS	PARAF PEMBIMBING I	PARAF PEMBIMBING II	KETERANGAN
1	27/10 2014	laporan mulai penelitian			
2	26/10 2014	laporan mulai penelitian			
3	4/11 2014	konsultasi reparasi obat			
4	10/11 2014	laporan selesai penelitian			
5	21/11 2014	Laporan selesai penelitian			
6	21/11 2014	Penyerahan hasil penelitian			
7	24/11 2014	Penyerahan hasil penelitian			
8	14/12 2014	konsultasi bab 4 & 5			
9	15/12 2014	Konsultasi bab 4 & 5			
10	23/12 2014	Revisi bab 4 & 5 (pembahasan mendalam)			
11	30/12 2014	Revisi bab 4 & 5 (pembahasan semua tabel)			
12	9/1 2015	konsultasi bab 4 & 5, Abstrak, lampiran			
13	10/1 2015	konsultasi bab 4 & 5, Abstrak, lampiran			
14	10/1 2015	ACC Skripsi			
15	12/1 2015	ACC Skripsi			
16					

CATATAN :

Dikeluarkan di : Palembang
Pada Tanggal : / /
a.n. Dekan
Ketua URK

dr. Yesi Astri, M.Kes

PALEMBANG TIKUS CENTRE
Jl. KH.A. Bastari, Jakabaring, Sumatera Selatan, Indonesia
Telp. +62813 68775789

SERTIFIKAT
Animal's Certificate

Dengan sertifikat ini, dinyatakan bahwa:
By this certificate, hereby stated that:

Jenis hewan *Animal's type*	:	Mencit (Mus musculus)
Galur *Galur*	:	Wistar
Jenis kelamin *Sex*	:	Jantan
Umur *Age*	:	60 Hari
Berat *Body weight*	:	20 gram - 35 gram

Digunakan dalam penelitian ilmiah dengan judul:
Used in scientific research, entitled:

Oleh peneliti:
By the researcher:

Palembang,

Bobby Aryadi
Pimpinan Perusahaan
Company in Chief

KLI[redacted]WAN

Drh. Rahmat Budi S.

Jl. Talang Jambe No. 11 Rt 12 Rw 3 K[redacted]ambe, Palembang

---

Telah dilakukan pemeriksaan terhadap hewan

Jenis hewan : Menuit

Nama : .....

Jenis kelamin : Jantan

Umur : 60 Hari

Ciri-ciri : .....

Nama pemilik : Bobby Aryadi

Alamat : Jln. KH. A. Bustari, Jakabaring, Sumatera Selatan, Indonesia

Hewan tersebut dinyatakan sehat dan tidak menderita penyakit menular.

Demikianlah surat keterangan kesehatan hewan ini untuk digunakan dengan semestinya.

Palembang,.....2013

Drh. Rahmat Budi S.

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

SK. DIRJEN DIKTI NO. 2130 / D / T / 2008 TGL. 11 JULI 2008 : IZIN PENYELENGGARA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

Kampus B : Jl. KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Telp. 0711 - 520045
Fax : 0711 516899 Palembang (30263)

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

Palembang, 14 Oktober 2014

Nomor : 1019/I-13/FK-UMP/X/2014
Lampiran : -
Perihal : Mohon izin Penggunaan Lab. Kimia

Kepada : Yth. Sdr. Dekan
Fakultas Teknik
Universitas Muhammadiyah
Palembang.

Assalamu'alaikum. Wr. Wb.

Ba'da salam, semoga kitas emua mendapatkan rahmat dan hidayanh dari Allah SWT, Amin Ya Robbal Alamin.

Sehubungan dengan rencana pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, atas nama :

Nama : Eksaka Fajarnata
NIM : 702011046
Jurusan : Ilmu Kedokteran
Judul Skripsi : Uji Perbandingan Efektifitas Beberapa Produk Obat Paten Metformin pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Galur Wistar.

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Jurusan : Ilmu Kedokteran
Judul Skripsi : Uji Potensi Beberapa Produk Obat Paten Simvastatin pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Galur Wistar.

Maka dengan ini kami mohon kepada Saudara agar kiranya berkenan memberikan ijin ppeminjaman Laboratorium Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang untuk pengambilan data yang dibutuhkan dalam penyusunan proposal dan skripsi kepada nama tersebut diatas .

Demikianlah, atas segala perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Nasrun minallah wafathun Qorib.
Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

Dekan

dr.HM. Ali Muchtar, M.Sc.
NBM/NIDN : 060347091062484

Tembusan :
1. Yth. Wakil Dekan I, II, III, IV FK UMP.
2. Yth. Ka. UPK FK UMP.
3. Arsip.

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

SK. DIRJEN DIKTI NO. 2130 / D / T / 2008 TGL. 11 JULI 2008 : IZIN PENYELENGGARA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOK

Kampus B : Jl. KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Telp. 0711 - 520045
Fax : 0711 516899 Palembang (30263)

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

Palembang, 22 Rabiul Awwal 1436 H
13 Januari 2015 M

Nomor : 57. /H-5/FK-UMP/I/2015
Lampiran : 1 (satu) berkas.
Perihal : Permohonan dibuatkan Surat Keterangan

Kepada : Yth. Sdr. Dekan
Fakultas Teknik
Universitas Muhammadiyah
Palembang.

Assalamu'alaikum. Wr.Wb.
Ba'da salam, semoga kita semua selalu mendapatkan rahmad dan karunia dari Allah SWT. Amin.

Menindaklanjuti surat kami No. /I-13/FK-UMP/X/2014 tanggal 16 Oktober 2014 tentang Mohon izin Peminjaman Lab. Kimia Fakultas Teknik Jurusan Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang, atas nama :

Nama	: Eksaka Fajarnata
NIM	: 702011004
Semester	: VII (Tujuh)
Program Studi	: Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.
Judul Skripsi	: Perbandingan Efektifitas Beberapa Produk Obat Paten Metformin pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Galur Wistar

Maka dengan ini kami mengajukan kepada Saudara untuk dibuatkan Surat Keterangan telah selesai melaksanakan penelitian di laboratorium

Demikian , atas segala perhatian dan bantuannya diucapkan terima kasih.

Billahittaufiq walhidayah.
Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

An. Dekan
Wakil Dekan I

Dr. Hj. Yanti Rosita. M.Kes.
NBM. 0603 5710 1079954

Tembusan :
1. Yth. Wakil Dekan II, III, IV FK-UMP.
2. Yth. Ka. UPK FK-UMP.
3. Yang bersangkutan

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS TEKNIK
PRODI TEKNIK KIMIA
Status Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi
Nomor : 016/BAN-PT/AK-XII/S1/VI/2009 Tanggal : 26 Juni 2009

Jalan Jenderal Ahmad Yani 13 Ulu Palembang 30263; Telp. (0711) 8856380; Fax. (0711) 519408 E-mail : ftump@plg.mega.net

Bismillahirrahmanirrahim

Palembang, 30 Oktober 2014

Nomor : 079 /I-13/FT-K/X/2014
Lamp : -
Perihal : Izin Melakukan Penelitian

Kepada Yth . Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Palembang
Di
Palembang.

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Ba'da salam, semoga kita semua mendapat taufiq dan hidayah serta senantiasa dibawah lindunganNya dalam menjalankan aktivitas sehari–hari . Amin.

Menindaklanjuti surat Dekan Fakultas Kedokteran No:1019/I-13/FK-UMP/X/2014 Tanggal 14 Oktober 2014 Perihal Permohonan izin Peminjaman Lab. Kimia untuk penelitian Mahasiswa Atas Nama:

Nama : Eksaka Fajarnata
NIM : 702011046
Jurusan : Ilmu Kedokteran

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Jurusan : Ilmu Kedokteran

Pada prinsipnya kami memberikan izin pemakaian Laboratorium Program Studi Teknik Kimia Mulai Tanggal 01 November 2014 sampai 30 Desember 2014

Demikianlah atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terimakasih

Wassalam
Ketua Prodi

Dr.Eko Ariyanto, M.Chem.Eng
NBM/NIDN:856363/0217067504

Tembusan:
1. Mahasiswa yang Bersangkutan
2. Arsip

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS TEKNIK
PRODI TEKNIK KIMIA
Status Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi
Nomor : 016/BAN-PT/AK-XII/S1/VI/2009 Tanggal : 26 Juni 2009
Jalan Jenderal Ahmad Yani 13 Ulu Palembang 30263; Telp. (0711) 8856380; Fax. (0711) 519408 E-mail : ftump@plg.mega.ne

Bismillahirrahmannirrahim

SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN

NOMOR: 002/H-5/FT-K/I/2015

Bersama ini kami menerangkan Bahwa:

Nama	: Eksaka Fajarnata
NIM	: 702011046
Jurusan	: Ilmu Kedokteran

Benar mahasiswa tersebut telah selesai melakukan Penelitian dari Bulan November sampai Desember 2014 di Laboratorium di Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang dengan Judul Penelitian:

"Uji Perbandingan Efektifitas beberapa Produk Obat Paten Metformin pada Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Galur Wistar"

Yang bersangkutan berhak mendapatkan surat keterangan selesai melakukan Penelitian di Laboratorium Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang.

Demikian surat keterangan ini dibuat sehingga dapat dipergunakan sebagaimana mestinya, Atas kerjasama yang baik diucapkan terima kasih

Palembang, 12 Januari 2015
Ketua Program Studi

Dr.Eko Afiyanto, M.Chem.Eng
NBM/NIDN:856363/0217067504

BIODATA

Nama	:	Eksaka Fajarnata
Tempat Tanggal Lahir	:	Lubuk Linggau, 8 April 1994
Alamat	:	Jl. Air Temam, No.67 RT.06 RW.06 Kel. Tanah Periuk, Kec. Lubuk Linggau Selatan II, kota Lubuk Linggau, Provinsi Sumatera Selatan
Telp/Hp	:	085267202376
Email	:	Eksakafajarnata_2011@yahoo.com
Agama	:	Islam
Nama Orang Tua		
Ayah	:	Heru Darobi, S.Pd
Ibu	:	Ninik Suratmiati, S.Pd
Jumlah Saudara	:	3 (tiga)
Anak Ke	:	1 (satu)
Riwayat Pendidikan	:	SD Negeri 63 Lubuk Linggau (1999-2005) SMP Negeri 9 Lubuk Linggau (2005-2008) SMA Negeri 1 Lubuk Linggau (2008-2011)

Palembang, 27 Januari 2015

(Eksaka Fajarnata)