



**EFEK FREKUENSI PEMBERIAN METFORMIN HCI
TERHADAP REFLEKS BALIK BADAN DAN KADAR ASAM URAT DARAH
MENCIT (*Mus musculus*)**

**OLEH
HERMIN
H51198035**



PERPUSTAKAAN PIKAT UMMU HASANUDDIN	
Tgl. Terima	6-6-06
Asal Dari	Fak. MIPA
Banyaknya	1 (satu) ekse
Harga	H
No. Inventaris	669/6-6-06
No. Klas	

**JURUSAN FARMASI
UNIVERSITAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2005**

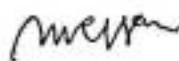
EFEK FREKUENSI PEMBERIAN METFORMIN HCI
TERHADAP REFLEKS BALIK BADAN DAN KADAR ASAM URAT
DARAH MENCIT (*Mus musculus*)

Disetujui oleh
Pembimbing Utama



(Drs. H. Kus Haryono, M.S.)

Pembimbing Pertama



(Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau)

Pembimbing Kedua



(Dra. Aliyah, M.S.)

Pada tanggal :

UCAPAN TERIMAH KASIH

Puji syukur kepada Allah *swt*, atas segala anugerah, nikmat, pertolongan, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian hingga penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada jurusan Farmasi Fakultas matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada Bapak Drs. H. Kus Haryono, M.S. selaku pembimbing utama, Ibu Dr. Marianti A. Manggau selaku pembimbing pertama, dan Ibu Dra. Aliyah, M.S. selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberi petunjuk, perhatian, tenaga dan pikiran dalam membimbing dan mengarahkan penulis mulai saat perencanaan penelitian hingga selesainya penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Bapak Drs. Burhanuddin Taebe, selaku penasehat akademik atas bimbingan dan nasehatnya selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
2. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
3. Bapak/Ibu pimpinan laboratorium di lingkungan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin

4. Bapak/Ibu Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, khususnya pada Jurusan Farmasi.
5. Seluruh staf dan karyawan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin
6. Rekan-rekan mahasiswa dan sahabat-sahabatku di Farmasi atas dorongan, saran dan bantuan yang tak ternilai harganya.

Dengan segala rasa hormat dan terima kasih penulis tujukan kepada Ayahanda dan Ibunda tercinta yang telah dengan sabar dan ikhlas memberikan dorongan moral dan materil serta doa selama penulis menuntut ilmu.

Akhirnya, dengan segala keterbatasan yang ada, penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi manfaat bagi pembaca dan masyarakat pada umumnya.

Makassar, Januari 2005

Penulis

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian sediaan tablet metformin-HCl terhadap refleks balik badan dan kadar asam urat darah mencit (*Mus musculus*) dengan tujuan untuk melengkapi data ilmiah tentang efek samping penggunaan metformin melalui uji klinik. Penelitian ini menggunakan 12 ekor mencit jantan yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan. Tiap kelompok terdiri atas 3 mencit. Kelompok I sebagai kontrol diberikan larutan koloidal NaCMC 1%b/v, kelompok II, III, dan IV, diberikan suspensi metformin 0,39%b/v masing-masing 1x sehari, 2x sehari, dan 3x sehari. Pemberian dilakukan secara oral dengan takaran 1ml/30 gram bobot badan mencit. Tiap interval 7 hari setelah perlakuan selama 21 hari, dilakukan uji refleks balik badan dan pengukuran kadar asam urat darah mencit (*Mus musculus*) menggunakan fotometer 5010 pada panjang gelombang 546 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada uji refleks balik badan tidak diperoleh nilai atau skor, sedangkan pada pengukuran asam urat darah menunjukkan bahwa dengan pemberian suspensi metformin 0,39% b/v, 1x sehari, 2x sehari, dan 3x sehari, memberiakn efek kenaikan asam urat darah mencit masing-masing 74,22%; 208,91 %, dan 318,50%.

ABSTRACT

A research on the effect from metformin HCl on the righting reflex and the blood uric acid level of male mice have been done, in order to obtain scientific data of metformin of preclinical testing. In experiment 12 mice divided into 4 groups, each groups consisted of 3 mice. The 1st group as control, was given 1%w/v colloidal solution of NaCMC, the 2nd, 3rd, and 4th groups each was given 0,39% metformin suspension once times , twice times , and third times a day. All treatment was given orally with the dosage of 1ml/30gram body weight. Each 7 days interval until 21 days. Righting reflex test was done and continued with the measurement blood uric acid level using photometer 5010 at wavelenght 546 nm. The result of research showed that at righting reflex test, all of treatment groups none scores, but in the measurement blood uric acid level showed that there was an increasing of blood uric acid level from the mice after they have been given 0.39%w/v metformin suspension once times , twice times and third times a day, as much as 74.22%, 208.91% and 318,50%.

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II POLA PENELITIAN	4
BAB III TINJAUAN PUSTAKA	6
III.1 Uraian Tentang Metformin	6
III.2 Diabetes Mellitus dan Gejala-gejalanya	7
III.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus	7
III.2.2 Gejala Diabetes Mellitus	8
III.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus	9
III.4 Penyebab Diabetes Mellitus	10
III.5 Komplikasi Diabetes Mellitus	11
III.6 Pengobatan Diabetes Mellitus	12
III.6.1 Diet	13

III.6.2 Olahraga.....	13
III.6.3 Obat Diabetes Mellitus	14
III.6.4 Antidiabetik Oral Tumbuhan	18
III.7 Efek Samping Obat.....	20
III.8 Gangguan Keseimbangan Asam- Basa	20
III.9 Asidosis Metabolik	20
III.10Asam Urat dan Gout	20
BAB IV PELAKSANAAN PENELITIAN	22
IV.1 Alat dan Bahan	22
IV.1.1 Alat-alat yang Digunakan	22
IV.1.2 Bahan-bahan yang Digunakan	23
IV.2 Penyiapan sampel	23
IV.3 Pembuatan Bahan Penelitian	23
IV.3.1 Pembuatan Larutan Koloidal Na-CMC 1% b/v....	23
IV.3.2 Pembuatan Suspensi Metformin HCl 0,39%b/v	24
IV.3.3 Pembuatan Larutan Glukosa 5% b/v	24
IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji	24
IV.4.1 Pemilihan Hewan Uji	24
IV.4.2 Penyiapan Hewan Uji	25
IV.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji	25
IV.6 Pengumpulan Data	28
IV.7 Analisis Data	28

IV.8 Pembahasan Hasil	28
IV.9 Pengambilan Kesimpulan	28
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	29
V.1 Hasil Penelitian	29
V.2 Pembahasan	30
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	34
VI.1 Kesimpulan	34
VI.2 Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA	35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil Pengamatan Refleksi Balik Badan Mencit Setelah Pemberian Larutan Koloidal Na-CMC 1% b/v, Suspensi Metformin HCl 0,39% b/v 1x sehari, 2x Sehari, 3x Sehari Selama 21 Hari.....	38
2. Hasil Pengamatan kadar Asam Urat Darah Mencit yang Diberi Larutan Koloidal Na-CMC 1% b/v	39
3. Hasil Pengamatan Kadar Asam Urat Darah Mencit yang Diberi Suspensi Metformin HCl 0,39% b/v 1x Sehari	39
4. Hasil Pengamatan Kadar Asam Urat Darah Mencit yang Diberi Suspensi Metformin HCl 0,39% b/v 2x Sehari	40
5. Hasil Pengamatan Kadar Asam Urat Darah Mencit yang Diberi Suspensi Metformin HCl 0,39% b/v 3x Sehari	40
6. Hasil Pengamatan Dan Perhitungan Setelah Pemberian Larutan Koloidal Na CMC 1%b/v,Suspensi MetfcrminHCl 0,39%b/v 1 x Sehari, 2 x Sehari dan 3x Sehari, Selama 21 Hari Terhadap Kadar Asam Urat Darah Mencit...	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Skema Kerja.....	37
B. Perhitungan perbandingan antara larutan Koloidal Na-CMC 1% b/v, Suspensi Metformin 0,39% b/v 1x Sehari, 2 x Sehari dan 3 x Sehari dengan uji faktorial dan uji duncan.	42
C. Perhitungan Bahan	52

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1. Grafik Hubungan Waktu Pemberian Suspensi Metformin HCl
0,39%b/v Terhadap Kadar Asam Urat Darah Mencit (*Mus musculus*)... 51

BAB I PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolisme karbohidrat yang timbul karena defisiensi insulin baik secara relatif maupun absolut(1). Defisiensi insulin relatif terjadi jika produksi insulin tidak sesuai dengan kebutuhan, sedangkan defisiensi absolut terjadi jika pankreas tidak berfungsi lagi untuk mengekskresi insulin. Hal ini disebabkan adanya kelainan sel beta pankreas dan ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (2).

Antidiabetik merupakan kelompok obat yang digunakan untuk mengobati diabetes mellitus dan dibedakan atas insulin dan antidiabetik oral. Antidiabetik oral terbagi dalam beberapa golongan, diantaranya sulfonilurea dan biguanid. Golongan sulfonilurea bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang sekresi insulin di pankreas, sedangkan golongan biguanid bekerja dengan cara mengurangi kadar glukosa yang diproduksi oleh hati (3).

Pada golongan biguanid, efek samping yang sering mengancam nyawa adalah terjadinya asidosis laktat. Dari senyawa-senyawa biguanid, hanya metformin yang masih ada di pasaran, karena diduga lebih sedikit menyebabkan asidosis laktat dibandingkan bunformin dan fenformin (4).

Biguanid tertimbun pada membran sel dan merusak secara tidak spesifik. Di satu sisi, hal ini mengakibatkan penurunan absorpsi glukosa di usus, dan di sisi lain

akibat penimbunan biguanid pada membran mitokondria, proses metabolisme oksidatif terhambat, sehingga glikolisis secara anaerob meningkat. Asam piruvat yang dihasilkan sebagai produk akhir glikolisis, direduksi menjadi asam laktat. Peningkatan asam laktat juga didorong oleh metabolisme yang tidak memadai dalam hati dan eliminasi yang menurun oleh ginjal (4).

Asidosis laktat bisa meningkatkan asam urat plasma darah dengan mengurangi sekresi tubulus ginjal (5). Asam laktat mempermudah pengendapan asam urat karena sifat asamnya (6).

Penimbunan asam laktat yang cukup besar dalam otot akhirnya akan melebihi kapasitas buffer jaringan dan menyebabkan penghambatan enzim karena penurunan pH (7). Jika enzim *cholinesterase* terhambat, terjadi kelebihan asetilkolin yang akan menimbulkan blokade pada transmisi neuronal, akibatnya kontraksi otot akan terhambat dan menimbulkan kelelahan pada otot (8).

Dari uraian di atas, timbul permasalahan pada penggunaan metformin. Diduga obat ini memiliki efek samping naiknya asam laktat, yang berakibat pada kelelahan otot dan pengendapan asam urat. Untuk itu maka telah dilakukan uji pengaruh pemberian metformin terhadap refleksi balik badan dan pengukuran kadar asam urat dari mencit jantan (*Mus musculus*) yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan. Tiap kelompok terdiri atas 3 mencit, kelompok 1 sebagai kontrol diberi larutan koloidal Na CMC 1%*b/v*, sedangkan 3 kelompok perlakuan lainnya diberi suspensi metformin HCl 0,3%*b/v* masing-masing 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari. Pemberian dilakukan secara oral dengan takaran 1 ml/30 g bobot badan

dilakukan uji neurologik berupa uji refleks balik badan mencit (*Mus musculus*), dengan memberi skor pada hewan coba berdasarkan posisi jatuhnya pada pengujian. Setelah uji refleks balik badan, dilakukan pengukuran kadar asam urat darah mencit menggunakan metode enzimatis-kolorimetri yang diukur menggunakan fotometer 5010 pada panjang gelombang 546 nm. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara kuantitatif menggunakan uji faktorial dilanjutkan dengan uji Duncan.

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh pemberian suspensi metformin terhadap refleks balik badan dan kadar asam urat darah mencit. Tujuan dari penelitian ini untuk melengkapi data ilmiah tentang efek samping penggunaan metformin.

BAB II

POLA PENELITIAN

II.1 Penyiapan Alat dan Bahan

Alat-alat dan bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini disiapkan sesuai dengan kebutuhan.

II.2 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji

II.2.1 Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan (*Mus musculus*) dewasa yang sehat dengan bobot badan antara 20-30 g.

II.2.2 Penyiapan Hewan Uji

Disiapkan 12 ekor mencit jantan yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri atas 3 ekor mencit

II.3 Pengambilan Sampel

Sampel berupa tablet metformin HCl merek A yang diperoleh dari sebuah apotek di Makassar, dengan nomor bets K 175062 dan waktu kedaluarsa Januari 2007.

II.4 Penyiapan Bahan Penelitian

Bahan-bahan penelitian yang disiapkan berupa larutan koloidal NaCMC 1% b/v, larutan glukosa 5% b/v, dan suspensi metformin HCl 0,39% b/v.

II.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Sebelum perlakuan, mencit dipuasakan selama 18 jam, kemudian diberikan larutan glukosa 5% b/v secara oral dan 60 menit kemudian kelompok I diberi larutan koloidal NaCMC 1% b/v, kelompok II diberi suspensi metformin HCl 0,39% b/v 1 kali sehari, kelompok III diberi suspensi metformin HCl 0,39% b/v 2 kali sehari dan kelompok IV diberi suspensi metformin HCl 0,39% b/v 3 kali sehari. Pemberian dilakukan secara oral dengan takaran 1 ml/30 g bobot badan. Selanjutnya dilakukan uji refleksi balik badan dan pengukuran kadar asam urat darah mencit tiap interval 7 hari setelah pemberian obat selama 21 hari.

II.6 Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan untuk uji refleksi balik badan berupa skor yang diberikan berdasarkan posisi jatuh mencit dan kadar asam urat berdasarkan pada hasil pengukuran menggunakan fotometer 5010 dengan panjang gelombang 546 nm setelah perlakuan pada hari ke-7, ke-14, dan ke-21.

II.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan uji faktorial dilanjutkan dengan uji duncan.

II.8 Pembahasan Hasil

Pembahasan hasil berdasarkan pada pengamatan dan analisis data.

II.9 Pengambilan Kesimpulan

Kesimpulan diambil berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan.

BAB III

TINJAUAN PUSTAKA

III.1 Uraian Tentang Metformin HCl (5,10)

Nama	: Metformin
Nama lain	: 1,1 Dimetil biguanid
Rumus Molekul	: $C_{14}H_{11}N_5HCl$
Rumus struktur	: $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \\ \parallel \quad \parallel \\ (\text{CH}_3)_2\text{NC-NH-C-NH}_2\text{Cl} \end{array}$
Bobot Molekul	: 165,6
Pemeriaan	: Serbuk hablur putih, tidak berbau, atau hampir tidak berbau, higroskopis
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform, sukar larut dalam etanol.
Farmakologi	: Metformin memperkuat pengikatan insulin pada reseptornya, dan selain itu bekerja pada proses interaksi insulin dan reseptor diaktifkan (efek pasca reseptor). Sehingga metformin berefek seperti insulin mentranslokasi transporter glukosa dan menaikkan aktivitas transporter dalam sel membran.
Waktu Paruh	: 3 sampai 6 jam
Eleminasi	: Ginjal

- Bioavailabilitas : 50 sampai 60%
- Metabolit aktif : tidak ada
- Indikasi : Diabetes melitus tidak tergantung insulin yang gagal dikendalikan dengan diet dan sulfonilurea terutama pada pasien yang gemuk.
- Kontra indikasi : Gangguan fungsi ginjal atau hati, predisposisi asidosis laktat, gagal jantung, infeksi atau trauma berat, dehidrasi, alkoholisme, wanita hamil dan wanita menyusui.
- Efek samping : Mual, muntah , anoreksia, diare, asidosis laktat dan gangguan penyerapan vitamin B₁₂.
- Interaksi : -
- Dosis : 250-500 mg tiap 8 jam atau 850 mg tiap 12 jam, maksimal 3g/hari

III.2 Diabetes Mellitus dan Gejala-gejalanya

III.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit menahun dengan komplikasi yang baru terlihat 15 atau 20 tahun kemudian. Diabetes berarti mengalir terus, mellitus berarti manis. Disebut diabetes karena selalu minum dalam jumlah yang banyak (polidipsia) yang kemudian mengalir terus berupa air seni dalam jumlah banyak pula (poliurea). Disebut mellitus karena air seni (urine) penderita mengandung gula.

Jadi, diabetes mellitus adalah suatu gejala yang timbul pada seseorang yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (9).

III.2.2 Gejala Diabetes Mellitus

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien yang mengalami defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa sesudah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya parah dan melebihi ambang ginjal, maka timbul glikosuria yang mengakibatkan peningkatan pengeluaran kemih (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama kemih, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan bobot badan berkurang, rasa lapar yang semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori, dan pasien mengeluh lelah serta mengantuk (5).

Jika hiperglikemia berat dan pasien tidak berespon terhadap terapi diet, mungkin diperlukan terapi insulin untuk menormalkan kadar glukosanya. Pasien ini biasanya memperlihatkan kehilangan sensitivitas perifer terhadap insulin. Kadar insulin sendiri mungkin berkurang, normal atau malah tinggi, tetapi tidak memadai untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Karena banyak diantara

pasien-pasien ini mengalami obesitas, diduga asupan karbohidrat yang tinggi, banyaknya sel adiposa dan gangguan metabolisme intrasel merupakan penyebab berkurangnya kepekaan terhadap insulin (5).

III.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus (2)

Klasifikasi diabetes mellitus yang telah diterima secara luas, yang dianjurkan oleh kelompok peneliti WHO 1985 adalah sebagai berikut :

A. Golongan klinis

1. Diabetes mellitus

- ▶ Diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM –Tipe 1)
- ▶ Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM-Tipe 2)
 - (a) Non-obesitas
 - (b) Obesitas
- ▶ Diabetes mellitus berkaitan-malnutrisi
- ▶ Jenis lain diabetes mellitus yang bertalian dengan kondisi dan sindrom tertentu (1) penyakit pankreas; (2) penyakit dengan etiologi hormonal; (3) kondisi yang diinduksi oleh bahan kimia atau oleh obat ; (4) abnormalitas insulin atau reseptornya; (5) sindrom genetik tertentu; (6) lain-lain.

2. Gangguan toleransi glukosa

- (a) Non-obesitas
- (b) Obesitas
- (c) Berkaitan dengan kondisi dan sindrom tertentu

B. Golongan dengan risiko statistik tinggi

Penderita dengan toleransi glukosa normal tetapi pada dasarnya mempunyai risiko tinggi berkembang menjadi diabetes. Kelompok yang berisiko tinggi untuk menderita diabetes mellitus adalah:

- Kelompok usia tua (>40 tahun)
- Kegemukan
- Tekanan darah tinggi
- Riwayat keluarga diabetes mellitus
- Riwayat diabetes mellitus pada kehamilan
- Dislipidemia

III.4 Penyebab Diabetes Mellitus (11)

Penyakit diabetes mellitus adalah akibat dari kurangnya insulin efektif penderita, baik secara absolut maupun relatif. Sebagian besar dari kasus yang ada menunjukkan bahwa penyebabnya bukan hanya satu faktor tetapi menjurus ke multifaktorial.

Beberapa faktor yang berperan dalam timbulnya diabetes mellitus :

1. Pankreas

Adanya mutasi pada pankreas akan menghasilkan insulin yang tidak normal, terlalu banyaknya proinsulin yang tidak dapat diubah menjadi insulin dan adanya gangguan sekresi insulin.

2. Darah

Adanya antibodi insulin, meningkatnya ikatan insulin oleh protein plasma, meningkatnya hormon-hormon kontra insulin seperti kortison, hormon pertumbuhan, katekolamin, dan lain-lain. Juga karena meningkatnya lemak darah.

3. Virus

Beberapa virus yang diduga menimbulkan diabetes mellitus seperti virus Encephalomyocarditis (EMC), virus mumps dan virus pre hepatitis.

4. Keturunan

Keluarga diabetes mellitus mempunyai risiko mengidap penyakit diabetes mellitus.

5. Kegemukan

Penderita diabetes mellitus 50 sampai 60% dengan tubuh sangat gemuk.

6. Usia

Penyakit diabetes mellitus umumnya menyerang pada usia 40 tahun ke atas.

7. Ketegangan

Ketegangan jiwa dapat merupakan pencetus terjadinya diabetes mellitus yang lebih berat.

8. Kehamilan

Wanita yang banyak melahirkan mempunyai risiko terserang diabetes mellitus.

III.5 Komplikasi Diabetes Mellitus (12)

Seseorang yang terkena diabetes, jika tidak cepat ditangani maka akan terjadi komplikasi akibat gangguan pembuluh darah, diantaranya :

1. Komplikasi pada mata (Retinopati diabetik)

Pada retinopati, pembuluh kapiler yang halus yang membawa aliran darah menjadi rusak, karena dinding kapiler lemah, menggelembung, bocor dan kadang-kadang pecah dan berdarah. Cairan ini berkumpul menyebabkan pembengkakan pada retina. Bila keadaan ini menjadi buruk, maka dapat menyebabkan perdarahan dan kebutaan.

2. Komplikasi pada ginjal (nefropati diabetik)

Ginjal adalah penyaring yang membersihkan darah sepanjang hidup. Namun kadar gula darah yang tinggi, tekanan darah tinggi dan infeksi dapat merusak pembuluh kapiler, sehingga ginjal tidak sanggup menyaring sebagaimana mestinya. Penderita diabetes cenderung mendapat kerusakan pembuluh darah halus sehingga mendapat kerusakan ginjal yang lebih gawat.

3. Kerusakan saraf (neuropati diabetik)

Saraf pada beberapa bagian tubuh dapat dirusak oleh diabetes. Saraf otonomi mengatur denyut jantung, tekanan darah, keringat, dan alat kelamin. Pada diabetes mellitus kerusakan saraf otonom menyebabkan fungsi ekskresi terganggu, atau impotensi pada pria.

4. Penyakit jantung dan pembuluh darah

Glukosa darah yang tinggi dalam jangka panjang akan menaikkan kadar kolesterol dan trigliserida darah, lama-kelamaan akan terjadi aterosklerosis atau penyempitan pembuluh darah.

III.6 Pengobatan Diabetes Mellitus

Beberapa penderita diabetes mellitus dapat mengendalikan glukosa darah dengan cara diet, olahraga dan penggunaan obat-obat diabetes mellitus.

III.6.1 Diet

Diet disesuaikan dengan keadaan penderita. Jumlah kalori diperhitungkan sebagai berikut (2):

$$\text{Bobot badan ideal (kg)} = (\text{Tinggi Badan} - 100) - 10\%$$

- a. Pada waktu istirahat, diperlukan 25kal/kg bobot badan ideal
- b. Diperhitungkan pula:

Aktivitas :

- Kerja ringan ditambah 10 – 20% kalori
- Kerja sedang ditambah 30% kalori
- Kerja berat ditambah 30% kalori
- Kerja berat sekali (buruh kasar) ditambah 75% kalori

Bobot badan sebenarnya:

- Gemuk: dikurangi 20-30% kalori
- Kurus: ditambah 20-30% kalori

- Stress (operasi): ditambah 20-30% kalori dan pada masa laktasi ditambah 600 kalori.

III.6.2 Olahraga

Sudah lama diketahui bahwa olahraga menimbulkan penurunan kadar glukosa darah, ini disebabkan karena tingginya penggunaan glukosa di perifer. Ini berlaku baik pada orang normal maupun penderita diabetes mellitus ringan, tetapi bila kadar glukosa darah tinggi (lebih dari $18\text{mmol/l} = 320\text{ mg\%}$) dan bila ada ketosis, olahraga sebaliknya dapat menyebabkan diabetes lebih parah (2).

III.6.3 Obat Diabetes Mellitus

a. Insulin dan mekanisme kerjanya

Terdapat 4 jenis sel pada pulau langerhans pankreas, masing-masing sel A, sel B, sel D dan sel F. Sel B merupakan 70-80% dari semua sel-sel pulau langerhans yang menghasilkan hormon insulin, sel A sekitar 20% merupakan penghasil glukagon, sel D 3-5% merupakan penghasil somatostatin, dan sisanya merupakan sel F yang menghasilkan polipeptida (13).

Insulin merupakan suatu polipeptida dengan bobot molekul 5850 (14). Secara kimiawi, insulin terdiri atas 2 rantai peptida (A dan B), masing-masing 21 dan 30 asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (5).

Terdapat 2 mekanisme yang dapat menjelaskan bagaimana glukosa secara langsung merangsang sekresi insulin. Pertama berdasarkan teori reseptor glukosa, sel B pankreas mempunyai reseptor spesifik yang dapat mengikat glukosa dan memberi respon dengan jalan meningkatkan sintesa dan sekresi insulin melalui aktivasi *second messenger*. Kedua, teori metabolisme glukosa, yang menjelaskan bahwa metabolisme glukosa berperan sangat penting dalam sintesa dan sekresi insulin. 2-deoksiglukosa yang menghambat metabolisme glukosa juga menghambat sekresi insulin (14).

Glukosa memasuki sel B melalui difusi yang dipermudah, dimana protein yang berperan sebagai carrier adalah *glucose transporter-2*. Protein ini lebih efektif melakukan transpor glukosa pada keadaan hiperglikemia atau sesudah makan dibanding pada hipoglikemia. Adanya glukosa juga diperlukan untuk meningkatkan efektifitas stimulasi sekresi insulin oleh faktor-faktor lain (14).

Sekresi insulin pada sel B membutuhkan ion Ca yang berfungsi untuk kontraksi mikrotubulus sehingga mendorong granula untuk mengeluarkan insulin. Glukosa berperan dalam mobilisasi ion Ca dengan jalan (14) :

1. Glukosa meningkatkan pengambilan Ca
2. Pengeluaran Ca dari sel dihambat oleh glukosa
3. Mobilisasi ion Ca dari mitokondria disebabkan oleh aktivitas CAMP yang distimulasi oleh glukosa.

b. Antidiabetik Oral

Antidiabetik oral sintetis dibagi dalam beberapa golongan yaitu (5) :

1. Sulfonilurea

Mekanisme kerja sulfonilurea termasuk merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas, mengurangi kadar glukagon dalam serum dan meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor.

- Tolbutamid

Obat ini mudah diabsorpsi, lama kerja relatif pendek (6-10 jam). Pemberian obat 2 kali sehari 500 mg sebelum makan dan sebelum tidur. Reaksi ringan berupa merah pada kulit.

- Asetoheksamid

Lama kerja 10-16 jam, Dosis terapi 0,25-1,5g/jam yang dibagi atas 2 kali pemberian. Efek samping sama dengan obat sulfonilurea lainnya.

- Glibenklamid

Dimetabolisme di hati. Efek biologik dapat mencapai 24 jam. Obat ini 200 kali lebih kuat daripada tolbutamid, tetapi efek hipoglikemianya mirip sulfonilurea lain, efektif pada pemberian dosis tunggal.

- Glipizid

Waktu paruhnya paling pendek, yaitu 2-4 jam, harus diberikan 30 menit sebelum sarapan, 90% dimetabolisme di hati dan 10% dikeluarkan tanpa perubahan

2. Biguanid

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin, Salah satu jenisnya adalah metformin yang bila digunakan biasanya dikombinasi dengan sulfonilurea. Metformin bekerja dengan jalan mengurangi pengeluaran glukosa hati, sebagian besar dengan menghambat glukoneogenesis, mudah diabsorpsi peroral, jarang menimbulkan asidosis laktat yang fatal.

3. Glukosidase-inhibitors

Obat ini merupakan kelompok obat baru, yang berdasarkan persaingan inhhibisi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian disakarida atau polisakarida menjadi monosakarida dihambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorsinya ke

dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga memuncaknya kadar glukosa darah dapat dihindari.

4. Thiazolidindion

Merupakan kelompok obat baru yang pada tahun 1996 diedarkan di AS dan Inggris. Kegiatan farmakologisnya luas, berupa penurunan kadar glukosa dengan jalan meningkatkan kepekaan insulin dari pada otot, jaringan lemak dan hati, sebagai efeknya penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat.

5. Miglitinida

Kelompok obat terbaru ini (1999) bekerja menurut suatu mekanisme khusus, yakni mencetuskan pelepasan insulin dari pankreas segera setelah makan. Miglitinida harus diminum tepat sebelum makan dan karena reabsorbsinya cepat, maka mencapai kadar darah puncak dalam 1 jam. Insulin yang dilepaskan menurunkan glukosa darah secukupnya. Eskresinya juga cepat sekali, dalam waktu 1 jam sudah di keluarkan dari tubuh.

III.7 Efek Samping Obat

Menurut definisi WHO (1970), efek samping obat adalah segala sesuatu khasiat yang tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksudkan pada dosis yang dianjurkan. Sadar akan banyaknya efek samping obat, maka

banyak studi yang dilakukan untuk menilai efek samping obat. Insidensi terjadinya efek samping obat bervariasi, umumnya antara 10-20%. Faktor predisposisi terjadinya efek samping obat di antaranya:

1. Ras, sebagian peneliti mengungkapkan bahwa orang kulit putih lebih mudah mengalami efek samping obat dibandingkan dengan orang kulit berwarna. Adanya perbedaan tersebut antara lain karena perbedaan kecepatan metabolisme obat, misalnya ada orang yang asetilator cepat dan adapula yang merupakan asetilator lambat.
2. Kelainan genetik, defisiensi atau abnormalitas pseudokolinesterase plasma.
3. Jenis kelamin diduga sebagai faktor predisposisi efek samping obat. Berbagai penelitian tentang efek toksin digoksin dan perdarahan pada terapi heparin lebih banyak terdapat pada wanita.
4. Umur lansia atau umur di atas 60 tahun, lebih mudah menderita efek samping obat dibandingkan dengan orang muda.
5. Faktor-faktor lain, seperti gangguan fungsi ginjal dan hati, riwayat menderita efek samping obat, semuanya mempermudah efek samping obat terkait. Kemampuan ikatan dengan protein plasma juga berpengaruh. Bahkan bentuk formulasi obat juga berpengaruh.

III.8 Gangguan Keseimbangan Asam-Basa

Batas normal dari pH darah adalah 7,38-7,42, dan batas terjauh yang masih dapat ditanggulangi antara 6,8-7,8. Umumnya klinisi memakai batas

normal pH darah antara 7,35 – 7,45. pH darah yang kurang dari 7,35 disebut asidemia, dan proses yang menyebabkannya disebut asidosis (15).

III.9 Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik adalah keasaman darah yang berlebihan yang ditandai dengan rendahnya kadar bikarbonat dalam darah. Bila kadar keasaman melampaui sistem penyangga pH, darah benar-benar menjadi asam.

Salah satu penyebab dari asidosis metabolik adalah meningkatnya produksi asam-asam organik seperti asam laktat. Tanda dan gejala utama asidosis metabolik bermanifestasi sebagai kelainan pada kardiovaskular, neurologik, dan fungsi tulang. Gejala neurologik yang dapat timbul berupa kelelahan hingga koma akibat penurunan pH pada cairan serebrospinal (16).

III.10 Asam Urat dan Gout

Asam urat merupakan merupakan produk akhir utama dari metabolisme asam nukleat dan purin pada manusia melalui jalur umum akhir untuk konversi xantin dengan menggunakan xantin oksidase menjadi asam urat. Nilai normal asam urat serum pada pria adalah $5,1 \pm 1,0$ mg/dl dan pada wanita adalah $4,0 \pm 1,0$ mg/dl. Nilai-nilai ini meningkat sampai 10mg/dl pada penderita gout. Gout merupakan istilah yang digunakan untuk sekelompok gangguan metabolik, sekurang-kurangnya ada 9 gangguan, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi asam urat (hiperurisemia). Gout dapat bersifat primer maupun sekunder. Gout primer merupakan akibat langsung

dari pembentukan asam urat tubuh yang berlebihan atau akibat penurunan ekskresi asam urat. Gout sekunder disebabkan oleh pembentukan asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang berkurang akibat proses penyakit lain atau pemakaian obat-obat tertentu. Masalah akan timbul jika terbentuk kristal-kristal dari monosodium urat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal yang terbentuk seperti jarum ini mengakibatkan reaksi peradangan yang disertai nyeri hebat (17).

III.11 Fotometer

Alat yang digunakan untuk mengukur absorpsi sinar dalam larutan disebut fotometer. Pada penentuan secara fotometri yang ditentukan adalah kemampuan cahaya monokromatik untuk menembus sampel, dan intensitas cahaya yang dihasilkan diukur menggunakan detektor fotoelektrik, seperti fotosel (18).

Penetapan kadar asam urat di dalam serum berdasarkan pada reaksi antara asam urat dengan bantuan urikase, menghasilkan peroksidase. Dengan adanya peroksidase akan mengoksidasi 3,5-DCHBS (3,5- dikloro-2-hidroksi benzena asam sulfonat) dan 4-amino fenazon yang terdapat dalam pereaksi warna asam urat, membentuk warna merah derivat quinonimine. Intensitas warna yang terjadi sesuai dengan konsentrasi asam urat dan diukur secara fotometri (19).

BAB IV

PELAKSANAAN PENELITIAN

IV.1 Alat dan Bahan

III.1.1 Alat-Alat yang Digunakan

1. Batang pengaduk
2. Corong
3. Gelas ukur
4. Gelas piala
5. Labu tentukur
6. Lumpang dan alu
7. Meja alas bulat
8. Pengaduk elektrik (Philips)
9. Photometer 5010 (Boehringer Mannheim)
10. Spoit oral
11. Termometer
12. Timbangan analitik (Sartorius)
13. Timbangan hewan (Berkel)

III.1.2 Bahan-Bahan yang Digunakan

1. Air suling
2. Glukosa
3. Metil paraben
4. Na CMC
5. Pereaksi warna untuk tes asam urat
6. Asam urat standard 8mg/dl
7. Tablet metformin merek A

IV.2 Penyiapan Sampel

Sampel berupa tablet metformin HCl merek A yang diperoleh dari salah satu apotek di Makassar, dengan nomor bets K 175062 dan waktu kedaluarsa Januari 2007.

IV.3 Pembuatan Bahan Penelitian

IV.3.1 Pembuatan Larutan Koloidal NaCMC 1% b/v

Metil paraben sebanyak 500 mg dimasukkan ke dalam 800 ml air suling suhu 70°C dan diaduk hingga larut, kemudian NaCMC sebanyak 10 gram dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalamnya sambil diaduk dengan pengaduk elektrik hingga terbentuk larutan koloidal yang homogen. Selanjutnya dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 1000 ml (20).

IV.3.2 Pembuatan Suspensi Metformin HCl 0,39% b/v

Ditimbang 20 tablet metformin HCl 500 mg dan dihitung bobot rata-ratanya. Tablet kemudian diserbukkan dalam lumpang dan ditimbang sesuai dengan yang dibutuhkan untuk mendapatkan konsentrasi metformin 0,39% b/v. Selanjutnya dimasukkan ke dalam lumpang, ditambahkan larutan koloidal NaCMC 1% b/v sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen, lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, lumpang dibilas dengan larutan koloidal NaCMC 1% b/v dan hasil bilasannya dimasukkan ke dalam labu tentukur, selanjutnya volumenya dicukupkan dengan larutan koloidal NaCMC 1% b/v hingga 100 ml.

IV.3.3 Pembuatan Larutan Glukosa 5% b/v

Ditimbang glukosa sebanyak 5g, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml dan ditambahkan air suling 50 ml, dikocok hingga larut. Dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 100 ml.

IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji

IV.4.1 Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan (*Mus musculus*) dewasa yang sehat dengan bobot badan antara 20-30g.

IV.4.2 Penyiapan Hewan Uji

Disiapkan 12 ekor mencit jantan yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri atas 3 ekor.

IV.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Sebelum perlakuan, mencit dipuasakan selama 18 jam, kemudian diberi larutan glukosa 5% b/v secara oral dan 60 menit kemudian diberi larutan uji. Kelompok I sebagai kontrol diberi larutan koloidal NaCMC 1% b/v, kelompok II diberi suspensi Metformin HCl 0,39% b/v secara oral sebanyak 1 kali sehari, kelompok III diberi suspensi Metformin HCl 0,39% b/v secara oral sebanyak 2 kali sehari dan kelompok IV diberi suspensi Metformin HCl 0,39% b/v secara oral sebanyak 3 kali sehari. Pemberian dilakukan dengan takaran 1 ml/30 g bobot badan.

Lama pemberian selama 21 hari, kemudian dilakukan uji refleks balik badan dan pengukuran kadar asam urat pada hari ke-7, ke-14 dan ke-21.

Cara pengujian (21) :

1. Uji Refleks Balik Badan

Mencit dipegang pada ekornya dan dilempar ke udara sehingga terjadi 2 atau 3 kali salto sebelum mencit jatuh pada karet yang empuk. Uji ini dilakukan sebanyak 5 kali. Skor diberikan berdasarkan pada posisi mencit pada saat menyentuh karet.

- Jika mencit berdiri sempurna pada kelima percobaan (5/5), skor adalah nol.

- Jika berbaring menyamping 1 atau 2 kali, skornya 1, jika 3 sampai 4 kali, skornya 2 dan jika berbaring menyamping pada kelima percobaan skornya 3.
- Berbaring terlentang sebanyak 1 atau 2 kali skornya 4, jika 3 sampai 4 kali skornya 5 dan jika berbaring terlentang pada kelima percobaan skornya 6.
- Kembali ke posisi semula dari posisi terlentang atau menyamping secara perlahan-lahan diberi skor 7.
- Jika hewan uji sama sekali tidak kembali keposisi semula, maka diberi skor 8.

Skor yang tinggi pada uji ini mengindikasikan adanya relaksasi otot.

2. Uji Penentuan Kadar Asam Urat

Setelah uji reflek balik badan, mencit diambil darahnya melalui ekor sebanyak 0,1ml dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus, kemudian disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm. Supernatan diambil dengan menggunakan pipet mikron, kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan siap untuk diuji.

Cara kerja:

1. Disiapkan 14 tabung reaksi untuk pengujian, 1 tabung reaksi untuk larutan standard, 1 tabung reaksi untuk larutan blanko dan masing-masing 3 tabung reaksi untuk sampel kelompok I, II, III, dan IV, dan diberi label.
2. Ke dalam masing-masing tabung reaksi sampel kelompok I, II, III, dan IV dimasukkan 20 ul serum, dan untuk tabung reaksi standard dimasukkan 20 ul asam urat standard⁽¹⁾, dengan menggunakan pipet mikron.
3. Setelah itu ke dalam masing-masing tabung reaksi sampel kelompok I, II, III, dan IV, tabung reaksi standard dan tabung reaksi blanko, dimasukkan pereaksi warna⁽²⁾ 2,0 ml.
4. Dicampur dan diinkubasi selama 5 menit pada suhu kamar
5. Diukur serapan larutan standard dan sampel terhadap blanko pada panjang gelombang 546 nm.

keterangan:

(1) asam urat standard	8 mg/dl
(2) Pereaksi warna terdiri atas:	
Phospate buffer (pH 7,0)	50 mmol/L
4-aminofenazon	0,3 mmol/L
3,5-DCHBS	4,0 mmol/L

peroksidase	>1000 ul/L
Urikase	>200 ul/L

IV.6 Pengumpulan Data

Data dikumpulkan berdasarkan skor yang diperoleh dari uji refleks balik :
badan dan pengukuran kadar asam urat darah mencit

IV.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan uji faktorial dilanjutkan dengan uji duncan.

IV.8 Pembahasan Hasil

Pembahasan dilakukan berdasarkan hasil pengamatan dan analisis data.

IV.9 Pengambilan Kesimpulan

Kesimpulan diambil berdasarkan pembahasan dan analisis data.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

V.1 Hasil Penelitian

Dari penelitian yang dilakukan diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Hasil pengamatan refleks balik badan mencit, menunjukkan bahwa pada semua kelompok perlakuan skor nol (Tabel I)
2. Dari hasil pengukuran asam urat darah mencit menunjukkan bahwa:
 - a. Pada kelompok I dengan pemberian larutan koloidal Na-CMC 1%b/v sebagai kontrol, kadar asam urat darah awal rata-rata, 1,7 mg/dl, dan kadar asam urat rata-rata setelah 21 hari adalah 4,1 mg/dl, sehingga kenaikan kadar asam uratnya sebesar 141,18% (Tabel VI)
 - b. Pada kelompok II dengan pemberian suspensi tablet metformin-HCl 0,39%b/v, satu kali sehari, kadar asam urat darah awal rata-rata adalah 2,87mg/dl, dan kadar asam urat darah rata-rata selama 21 hari adalah 5,0 mg/dl, sehingga kenaikan kadar asam uratnya sebesar 74,22% (Tabel VI)
 - c. Pada kelompok III dengan pemberian suspensi tablet metformin-HCl 0,39%b/v, dua kali sehari, kadar asam urat darah awal rata-rata 2,47mg/dl, dan kadar asam urat darah selama 21 hari adalah 7,63 mg/dl, sehingga kenaikan asam urat sebesar 208,91% (Tabel VI)

- d. Pada kelompok IV dengan pemberian suspensi tablet metformin -HCl 0,39%b/v, tiga kali sehari, kadar asam urat darah awal rata-rata adalah 2,77mg/dl, dan kadar asam urat darah rata-rata selama 21 hari adalah 9,5 mg/dl, sehingga kenaikan kadar asam urat darah sebesar 318,50% (Tabel VI)

V.2 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian suspensi tablet metformin-HCl terhadap refleks balik badan dan kadar asam urat darah mencit.

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan, karena mencit jantan memiliki sistem hormonal yang lebih stabil dibandingkan mencit betina. Sebelum perlakuan, mencit dipuaskan terlebih dahulu untuk mengurangi variasi biologis, seperti pengaruh makanan pada pengukuran kadar asam urat darah mencit, walaupun demikian variasi biologis tidak dapat diabaikan, sehingga relatif dapat mempengaruhi hasil yang diperoleh. Ini dapat dilihat dari data hasil pengukuran kadar asam urat darah awal pada hewan uji.

Dalam penelitian ini ada 2 parameter yang diukur yaitu:

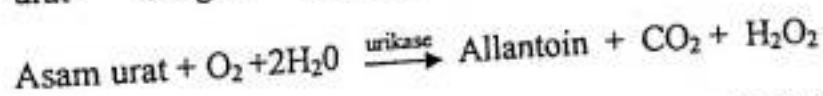
1. Uji refleks balik badan

Uji refleks balik badan merupakan bagian dari uji neurofarmakologi. Metode ini pada prinsipnya mengamati tingkah laku hewan percobaan (mencit) kemudian dihubungkan dengan farmakologi sistem saraf otonom atau pusat. Untuk uji refleks balik badan dinilai berdasarkan posisi jatuh

mencit setelah diputar di udara dan dibiarkan jatuh pada spon, sebanyak lima kali. Skor yang tinggi diasumsikan terjadi relaksasi otot karena penimbunan asam laktat yang cukup besar, yang berefek pada timbulnya rasa lelah. Hasil dari penelitian ini selama 21 hari, skor untuk semua kelompok perlakuan adalah nol. Dari hasil tersebut, diduga bahwa asam laktat yang timbul sebagai efek samping penggunaan metformin tidak sampai menyebabkan asidosis metabolik, sehingga kontraksi otot tetap berjalan normal. Selain itu kemungkinan proses fisiologis dalam tubuh hewan coba berjalan dengan baik, sehingga kelebihan asam masih dapat dinetralkan oleh sistem penyangga tubuh, paru-paru, dan ginjal.

2. Pengukuran kadar asam urat darah

Pengukuran kadar asam urat darah mencit pada penelitian ini menggunakan metode enzimatis-kolorimetri. Prinsip metode ini, berdasarkan reaksi asam urat dengan adanya urikase, menghasilkan peroksidase.



Dengan adanya peroksidase (H_2O_2), akan mengoksidasi 3,5-DCHBS (3,5-dikloro 2 hidroksi benzena asam sulfonat) dan 4-aminofenazon, membentuk warna merah derivat quinonemine. Intensitas warna yang terjadi sesuai dengan konsentrasi asam urat yang diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 546 nm⁽¹⁹⁾. Dari hasil penelitian yang tercantum pada tabel VI terlihat bahwa hewan uji yang diberi larutan koloidal Na CMC 1%b/v terjadi kenaikan asam urat sebesar 141,18%, sedangkan pada

pemberian suspensi metformin HCl 0,39%b/v 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari, masing-masing menaikkan kadar asam urat hewan uji sebesar 74,22%, 208,91%, dan 318,50%. Kenaikan asam urat darah yang terjadi pada kelompok kontrol kemungkinan disebabkan karena selama masa perlakuan terjadi kenaikan kadar glukosa mencit yang menyebabkan hiperglikemia, yang merupakan salah satu faktor yang berpotensi menyebabkan asidosis metabolik(22).

Hasil analisis data secara statistika dengan menggunakan uji faktorial, perlakuan terhadap hewan uji selama 21 hari dengan waktu uji tiap interval 7 hari, memperlihatkan pengaruh yang signifikan. Hal ini dapat dilihat pada tabel anava dimana nilai $f_0 > f_1$ pada taraf 5% dan 1%.

Pada uji lanjutan menggunakan uji duncan untuk analisa antar perlakuan pada taraf 1% dan 5% hasil yang diperoleh signifikan (berbeda nyata).

Pada uji lanjutan menggunakan uji duncan untuk analisa antar waktu pada taraf 1%, pada kelompok I (kontrol) yang diberi larutan koloidal NaCMC 1%b/v 1x sehari, kelompok II yang diberi suspensi metformin-HCl 0,39%b/v 1x sehari, dan kelompok III yang diberi suspensi metformin-HCl 0,39%b/v 2x sehari, hasil yang diperoleh berbeda tidak nyata. Ini berarti bahwa kenaikan asam urat pada kelompok tersebut pada analisa antar waktu tidak signifikan, sedangkan pada kelompok IV yang diberi suspensi metformin-HCl 0,39%b/v 3x sehari diperoleh hasil yang berbeda nyata, artinya kenaikan asam urat yang terjadi pada kelompok tersebut untuk analisis antar waktu signifikan.

Dari uraian di atas dapat dilihat bahwa pemberian metformin HCl dapat berdampak pada kenaikan asam urat (hiperurikemia). Asam urat darah yang normal pada wanita 2,4 – 5,7 mg/dl, dan laki-laki 3,4 – 7,0 mg/dl. Hiperurikemia tidak selalu disertai dengan gout. Namun semakin tinggi kadar asam urat, semakin besar resiko untuk menderita gout. Oleh karena itu hiperurikemia di atas 9 mg/dl sudah cukup serius untuk diobati (5).

Dari grafik pada gambar I, terlihat bahwa kenaikan kadar asam urat pada pemberian suspensi metformin HCl 0,39%b/v, 3x sehari adalah yang paling tinggi, disusul pada pemberian suspensi 2x sehari, 1x sehari, dan kontrol yang diberikan larutan koloidal Na CMC 1% b/v 1x sehari. Ini menunjukkan bahwa semakin tinggi frekuensi pemberian metformin HCl berakibat pada semakin meningkatnya kadar asam urat darah pada mencit (*Mus musculus*).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian suspensi metformin HCl 0,39%b/v 1x sehari, 2 x sehari, dan 3 x sehari, tidak menimbulkan efek relaksasi otot.
2. Pemberian suspensi metformin HCl 0,39%b/v 1x sehari, 2x sehari, dan 3x sehari, masing-masing menyebabkan efek kenaikan asam urat sebesar 74,22%, 208,91%, dan 318,50%
3. Pemberian suspensi metformin 0,39%b/v 3x sehari, menimbulkan kenaikan asam urat yang signifikan.

VI.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh penggunaan metformin HCl terhadap kadar asam urat pada manusia.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh penggunaan metformin HCl jika dikombinasi dengan obat asam urat terhadap kadar asam urat darah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ganiswara, S.G., (1994), "Farmakologi Dan Terapi", Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 387,476
2. Soeparman, (1992), "Ilmu Penyakit Dalam", Jilid I, Edisi II, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 375,378,592,632
3. Departemen Kesehatan RI, (2000), "Informatorium Obat Nasional Indonesia", CV Agung Seto, Jakarta,263
4. Schunack, W., dkk., (1990) "Senyawa Obat", Edisi II, Penerjemah Wattimena, J.R, Soebito,S., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 516,562
5. Tjay, H.T., Rahardja, K., (2000), "Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Samping", Edisi V, PT. Elex Media Kumputindo, Jakarta, 319,320,689, 693,695,701,703,706,707
6. Baron, N.D., (1984), "Kapita Selekta Patologi Klinik", EGC, Jakarta., 112, 113
7. Ganong, I.W., (1977), "Fisiologi Kedokteran", Edisi 10, EGC, Jakarta,56
8. Ngoerah, G.I., (1991), "Dasar-dasar Ilmu Syaraf", Airlangga University Press, Surabaya,306
9. Anonim, (2003),Diabetes Mellitus:Pemahaman Mengenai Diabetes Mellitus", PT. Dexa Medica, www.dexa-medica.com
10. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, (1995), "Farmakope Indonesia", Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 33
11. Moerdowo,R.W., (1989), "Spektrum Diabetes Mellitus",Jilid I, Djambatan, Jakarta,55
12. Tjokroprawiro, A., (2004), "Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes", PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 9,10,14,16,19
13. Mycek, M., (2001), "Farmakologi Ulasan Bergambar",Edisi II, Alih Bahasa: Agoes, A., Widya Medika, Jakarta, 261,262,264,265

14. Yusuf, I., (1995), "Fisiologi Endokrin", Edisi II, Bagian Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, 71,72
15. Wibowo,S., Gofir,A., (2001),"Farmakologi Dalam Neurologi", Salemba Medika, Jakarta,7,8
16. Wilson,M,L., (1995), "Patofisiologi; Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit", Jilid I, Penerjemah: Anugrah, P., EGC, Jakarta, 331,337,338
17. Wilson,M,L., (1995), "Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit", Jilid II, Penerjemah: Anugrah, P., EGC, 1243
18. Roth, J., Blascke, G., (1994), "Analisis Farmasi", Penerjemah: Kisman, S., UGM Press, Yogyakarta, 361, 362
19. Anonim, (2004), "Uric Acid Procedure", www.cimascientific.com
20. Parrott,E.L., (1979), "Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics", Burgers Publishing Company, Iowa City, 353
21. Turner,R.A., (1965), "Screening Methods In Pharmacology" Academic Press Inc, New York, 27,31
22. Anonim, (2004), "Asidosis Metabolik", www.medicastore.com