

DAFTAR PUSTAKA

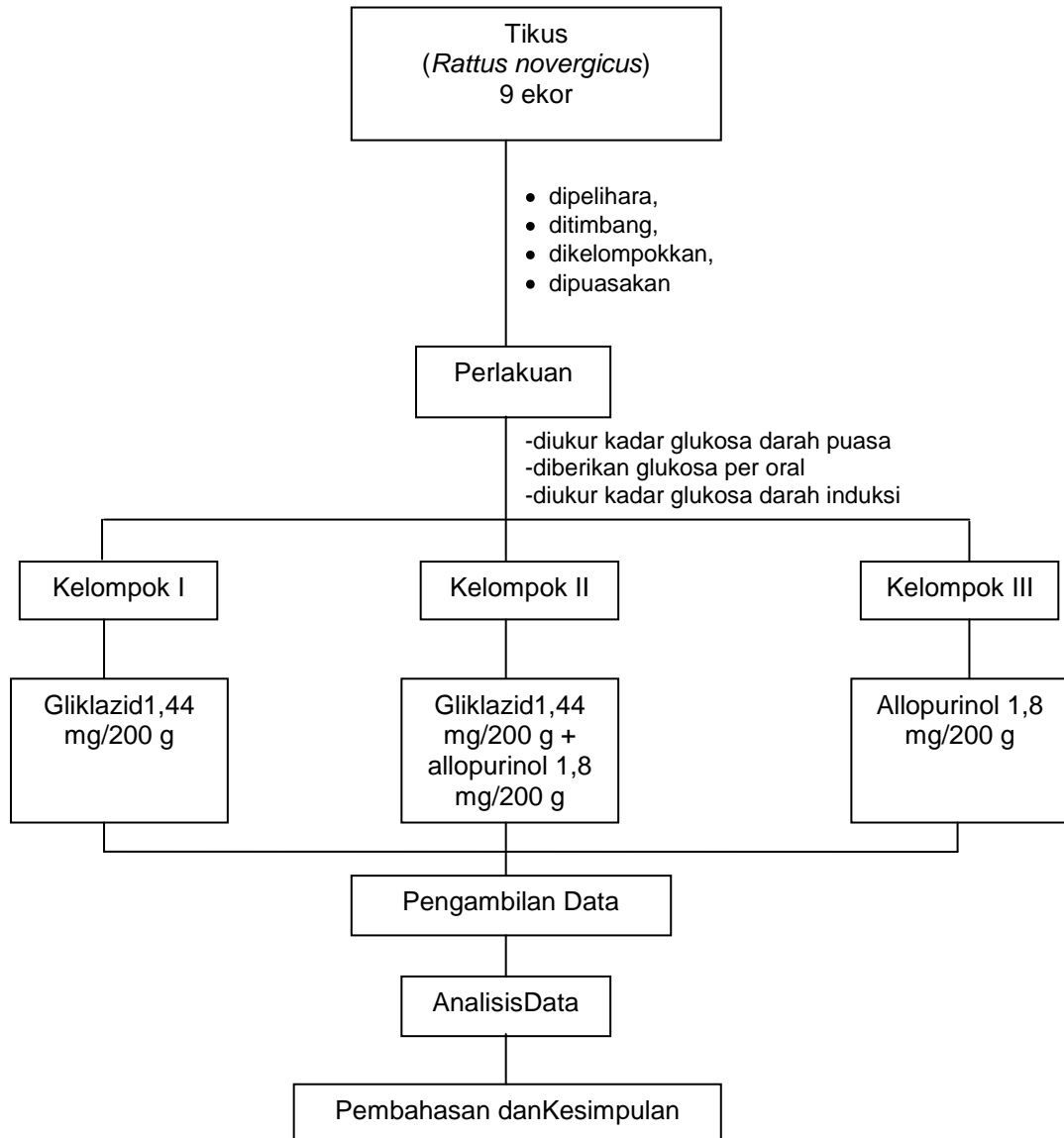
1. Wisesa, IBN, Suastika K. Hubungan Antara Konsentrasi Asam Urat Serum Dengan Resistensi Insulin Pada Penduduk Bali Asli Di Dusun Tenganan Pegringsingan Karangasem. *Artikelasli, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Vol.10*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Denpasar. 2009. Hal.111, 117-119
2. Price, Sylvia A & Lorraine M. *Patofisiologi Vol. 2 Edisi 6*. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta. 2005. Bab.63. Hal.1260-70
3. Guyton AC. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit* Ed.3. Jakarta. Buku Kedokteran EGC. 1990. Hal.707.
4. Priyanto dan Bimed M. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi. Jakarta. 2009. Hal.165
5. Tjay, Tan Hoan & Kirana. *Obat-Obat Penting Edisi VI*. Penerbit PT Elex Media Komputindo Kelompok Kompas_Gramedia. Jakarta. 2007. Hal.339, 747
6. Gunawan, S. *Farmakologi Dan Terapi* Ed.5. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia . Jakarta. 2008 . Hal.243, 862.
7. Mycek, MJ, Harvey, RA, Champe, PC, & Fisher, BD. *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Ed. 2.Terjemahan Oleh Agoos, A. Jakarta. Widya Medika. 2001. Hal.264.
8. Ali G. A.Pengaruh Pemberian Allopurinol Terhadap Efek Hipoglikemik Yang Diberikan Dengan Beberapa Variasi Dosis Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Makassar. 2012. Hal.30, 31.
9. Arora, A. *5 Langkah Mencegah dan Mengobati Diabetes*. Penerbit PT Bhuana Ilmu Populer Kelompok Gramedia. Jakarta. 2008.
10. American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes. ADA Clinical Series. American Diabetes Association. 1998. *Available as PDF file*.
11. Mogensen, Carl Erik. 2007. *Pharmacotherapy Of Diabetes : New Developments*. Aarhus University Hospital. Denmark. Hal.12.

12. Fitria, A. *Diabetes Tips Pencegahan Preventif dan Penanganan*. Penerbit Venus. Yogyakarta. 2009. Hal.25-32
13. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes*". Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 2005. Hal. 7. Available as PDF file.
14. Wells, Barbara G. 2009. *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*. United States of America. Hal.213-215.
15. Joseph T. DiPiro, PharmD, FCCP, dkk. 2005. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Seventh Edition*. United States of America. Hal.1205.
16. Syamsuddin. *Interaksi Obat: Konsep Dasar dan Klinis*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. 2011. Hal.1-8, 69-74.
17. Rahmawati, I. Tinjauan interaksi obat pada pasien gagal jantung kongestif di instalasi rawat inap rumah sakit pku muhammadiyah Surakarta tahun 2005-2008. *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta. 2009. Hal.4-7.
18. Palli A.H. Pengaruh allopurinol terhadap efek glibenklamid pada glukosa darah kelinci. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin. Makassar. 1995. Hal.2.
19. Rahmawati, F, Handayani, R dan Gosal, V. Kajian perspektif interaksi obat di rumah sakit pendidikan Dr.Sardjito yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2006. (23 desember 2011). Hal.174-178.
20. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*.Ed. 3. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 1979. Hal.208.
21. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*.Ed. 4. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 1995. Hal.74.
22. Mahmudatussadeh. *Metode analisis kadar glukosa darah*. [serial on the internet]. 2005 [dikutip 5 desember 2011]. Available from: <http://www.scribd.com>
23. Hasanah. Pengaruh pemberian ekstrak buah labu parang (*Cucurbita moschata Duch*) terhadap kadar glukosa darah dan asam urat pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Hasanuddin. Makassar. 2011. Hal.6-16.

LAMPIRAN I

Skema Kerja

PENGARUH PEMBERIAN ALLOPURINOL TERHADAP EFEK HIPOGLIKEMIK GLIKLAZID YANG DIBERIKAN DENGAN BEBERAPA VARIASI DOSIS PADA TIKUS (*Rattus Norvegicus*)



LAMPIRAN II

Perhitungan Dosis Untuk Pembuatan Sediaan dan Pemberian

1. Allopurinol

Dosis allopurinol untuk manusia : 100 mg
Faktor konversi untuk tikus 200 g : 0,018 (untuk tikus 200 g)
Volume maksimal pemberian per oral : 5 ml (untuk tikus 100 g)
Dosis allopurinol untuk tikus : $100 \text{ mg} \times 0,018 = 1,8 \text{ mg}$
Kadar sediaan yang dibuat adalah 1,8 mg/5 ml

Penimbangan Allopurinol

Dibuat sebanyak 100 ml suspensi allopurinol sehingga allopurinol yang dibutuhkan sebanyak :

Untuk dosis 1,8 mg/5 ml x 100 ml = 36 mg/100 ml
= 0,036 g/100 ml
= 0,036 % b/v

Bobot 20 tablet untuk 100 mg allopurinol = 6,03 g = 6030 mg
= 6030 mg/20 tablet
= 301,5 mg/tablet

Bobot serbuk yang ditimbang :

Untuk stok 1,8 mg = $\frac{36 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 301,5 \text{ mg} = 108,54 \text{ mg}/100 \text{ ml}$
= 0,108 g/100 ml
= 0,11 % b/v

2. Gliklazid

Dosis gliklazid untuk manusia : 80 mg

Faktor konversi dari manusia ke tikus : 0,018 (untuk tikus 200 g)

Volume maksimal pemberian per oral : 5 ml (untuk tikus 100 g)

Dosis gliklazid untuk tikus : $80 \text{ mg} \times 0,018 = 1,44 \text{ mg}$

Kadar sediaan yang dibuat = $1,44 \text{ mg} / 5 \text{ ml}$

Penimbangan Gliklazid

Dibuat sebanyak 100 ml suspensi gliklazid sehingga gliklazid yang dibutuhkan sebanyak :

$$\begin{aligned} \text{Untuk dosis } 1,44 \text{ mg} / 5 \text{ ml} \times 100 \text{ ml} &= 28,8 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,029 \text{ g} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,029 \% \text{ b/v} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Bobot 20 tablet untuk } 80 \text{ mg gliklazid} &= 3,29 \text{ g} = 3290 \text{ mg} \\ &= 3290 \text{ mg} / 20 \text{ tablet} \\ &= 164,5 \text{ mg} / \text{tablet} \end{aligned}$$

Bobot serbuk yang ditimbang :

$$\begin{aligned} \text{Untuk stok } 1,44 \text{ mg} &= \frac{28,8 \text{ mg}}{80 \text{ mg}} \times 164,5 \text{ mg} = 59,22 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,059 \text{ g} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,06 \% \text{ b/v} \end{aligned}$$

3. Glukosa

Dosis untuk kelinci adalah 1 g/kg BB

Faktor konversi dari kelinci (1,5 kg) ke tikus (BB 200 g) = 0,25

Dosis untuk tikus BB 200 g = 1 g x 0,25

= 0,25 g

= 250 mg (untuk pemberian 5 ml)

Konsentrasi larutan glukosa yang dibuat 250 mg/5 ml

Dibuat sebanyak 100 ml larutan glukosa sehingga glukosa yang dibutuhkan

sebanyak :

Untuk dosis 250 mg/5 ml x 100 ml = 5000 mg/100 ml

= 5 g/100 ml

= 5 % b/v

LAMPIRAN III

Volume maksimum larutan obat yang diberikan pada hewan

| Jenis Hewan dan Bobot Badan | Cara Pemberian dan Volume Maksimum dalam mililiter (ml) | | | | |
|-----------------------------|---|------|-------------|------------|--------|
| | i.v. | i.m. | i.p. | s.c. | p.o. |
| Mencit (20-30 g) | 0,5 | 0,05 | 1,0 | 0,5 – 1,0 | 1,0 |
| Tikus (100 g) | 1,0 | 0,1 | 2,0 – 5,0 | 2,0 – 5,0 | 5,0 |
| Hamster (50 g) | - | 0,1 | 1,0 – 5,0 | 2,5 | 2,5 |
| Marmut (250 g) | - | 0,25 | 2,0 – 5,0 | 5,0 | 10,0 |
| Merpati (300 g) | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 2,0 | 10,0 |
| Kelinci (2,5 kg) | 5,0 - 10,0 | 0,5 | 10,0 - 20,0 | 5,0 - 10,0 | 20,0 |
| Kucing (3 kg) | 5,0 - 10,0 | 1,0 | 10,0 – 20,0 | 5,0 – 10,0 | 50,0 |
| Anjing (5 kg) | 10,0 - 20,0 | 5,0 | 20,0 – 50,0 | 10,0 | 10-0,0 |

Keterangan :

- i.v = intra vena
- i.m = intramuscular
- i.p = intraperitoneal
- s.c = subcutan
- p.o = per oral

LAMPIRAN IV

Perbandingan luas permukaan tubuh hewan percobaan (konversi dosis)

| Hewan dan Bobot Badan rata-rata | Mencit 20 g | Tikus 200 g | Marmut 400 g | Kelinci 1,5 Kg | Kucing 2,0 Kg | Kera 4,0 Kg | Anjing 12,0 Kg | Manusia 70,0 Kg |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Mencit 20 g | 1,0 | 7,0 | 12,29 | 27,8 | 26,7 | 64,1 | 124,2 | 387,9 |
| Tikus 200 g | 0,14 | 1,0 | 1,74 | 3,9 | 4,2 | 9,2 | 17,8 | 60,5 |
| Marmut 400 g | 0,08 | 0,57 | 1,0 | 2,25 | 2,4 | 5,2 | 10,2 | 31,5 |
| Kelinci 1,5 Kg | 0,04 | 0,25 | 0,44 | 1,0 | 1,06 | 2,4 | 4,5 | 14,2 |
| Kucing 2,0 Kg | 0,03 | 0,23 | 0,41 | 0,92 | 1,0 | 2,2 | 4,1 | 13,0 |
| Kera 4,0 Kg | 0,016 | 0,11 | 0,19 | 0,42 | 0,45 | 1,0 | 1,9 | 6,1 |
| Anjing 12,0 Kg | 0,008 | 0,06 | 0,10 | 0,22 | 0,24 | 0,52 | 1,0 | 3,1 |
| Manusia 70,0 Kg | 0,0026 | 0,018 | 0,031 | 0,07 | 0,36 | 0,16 | 0,32 | 1,0 |

Sumber : Laurence, D. R. & A.L. Bacharach. *Evaluation of Drug Activities Pharmacometries*. 1981

LAMPIRAN V

Analisis statistika dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) laju penurunan kadar glukosa darah pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) jantan akibat pemberian gliklazid 1,44 mg/200 g BB yang dikombinasikan dengan allopurinol 1,8 mg/200 g BB, suspensi gliklazid 1,44 mg/200 g BB dan pemberian allopurinol 1,8 mg/200 g BB.

| Kelompok / Perlakuan | Replikasi | | | Jumlah | Rata-rata |
|--|-----------|------|------|--------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | | |
| (Gliklazid 1,44 mg/200 g BB) | 6,80 | 5,63 | 7,23 | 19,66 | 6,55 |
| (Gliklazid 1,44 mg/200 g BB + allopurinol 1,8 mg/200 g BB) | 8,57 | 7,09 | 7,14 | 22,80 | 7,60 |
| Allopurinol 1,8 mg/200 g BB) | 4,74 | 4,26 | 4,91 | 13,91 | 4,64 |
| Jumlah | | | | 56,37 | |
| Rata – rata | | | | | 6,26 |

Analisis Sidik Ragam (ASR)

A. Sumber Keragaman

Sumber keragaman adalah :

1. Perlakuan (P)
2. Kesalahan/Galat (G)
3. Total Percobaan (T)

B. Perhitungan Derajat Bebas (Db)

1. $DbT = (r.t) - 1 = (3 \times 3) - 1 = 8$
2. $DbP = t - 1 = 3 - 1 = 2$
3. $DbG = DbT - DbP = 8 - 2 = 6$

C. Perhitungan Jumlah Kuadrat (JK)

1. Faktor Koreksi (FK)

$$FK = \frac{T_{ij}^2}{r \cdot t} = \frac{(56,37)^2}{3 \times 3} = 353,06$$

2. Jumlah Kuadrat Total (JKT)

$$\begin{aligned} JKT &= T(Y_{ij}^2) - FK \\ &= (6,80^2 + 8,57^2 + 4,74^2 + 5,63^2 + \dots + 4,91^2) - FK \\ &= 369,63 - 353,06 \\ &= 16,57 \end{aligned}$$

3. Jumlah Kuadrat Perlakuan (JKP)

$$\begin{aligned} JKP &= \frac{TP^2}{r} - FK \\ &= \frac{19,66^2 + 22,80^2 + 13,91^2}{3} - 353,06 \\ &= \frac{1099,84}{3} - 353,06 \\ &= 366,61 - 353,06 \\ &= 13,55 \end{aligned}$$

4. Jumlah Kuadrat Galat (JKG)

$$\begin{aligned} JK \text{ Galat} &= JK \text{ Total} - JK \text{ Perlakuan} \\ &= 16,57 - 13,55 \\ &= 3,02 \end{aligned}$$

D. Perhitungan Kuadrat Tengah

1. Kuadrat Tengah Perlakuan (KTP)

$$KTP = \frac{JKP}{DbP} = \frac{13,55}{2} = 6,77$$

2. Kuadrat Tengah Galat (KTG)

$$KTG = \frac{JKG}{DbG} = \frac{3,02}{6} = 0,50$$

E. Perhitungan Distribusi F (Fh)

$$Fh = \frac{KTP}{KTG} = \frac{6,77}{0,50} = 13,54$$

Analisis Sidik Ragam

| Sumber Keragaman | Derajat Bebas | Jumlah Kuadrat | Kuadrat Rata-Rata | F Hitung | F Tabel | | Ket. |
|------------------|---------------|----------------|-------------------|----------|---------|-------|------|
| | | | | | 5 % | 1 % | |
| Perlakuan | 2 | 13,55 | 6,77 | 13,54 | 5,14 | 10,92 | ss |
| Galat | 6 | 3,02 | 0,50 | | | | |
| Total | 8 | 43,57 | | | | | |

Ket : F Hitung > F Tabel = Sangat Signifikan

Keterangan

ss = Sangat Signifikan

Kesimpulan:

Kombinasi gliklazid dengan atau tanpa allopurinol memiliki perbedaan efek yang sangat nyata terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus, dan efek terbesar diakibatkan oleh pemberian kombinasi Allopurinol dan Gliklazid.

$$\begin{aligned}\text{Nilai tengah} &= \frac{T_{ij}}{r \times t} \\ &= \frac{56,37}{3 \times 3} = 6,26\end{aligned}$$

Koefisien Keragaman (KK)

$$\begin{aligned}\text{KK} &= \frac{\sqrt{KTG}}{\bar{Y}} \times 100\% \\ &= \frac{\sqrt{0,50}}{6,26} \times 100\% \\ &= 11,30\%\end{aligned}$$

Kesimpulan :

Hasil analisa statistik yang diperoleh dilanjutkan dengan uji Beda Jarak Nyata Duncan (BJND) untuk mengetahui perbedaan antara tiap perlakuan.

Uji Beda Jarak Nyata Duncan (BJND)

$$\begin{aligned}\text{JNTD}_{\alpha} &= P_{\alpha(p.v)} \cdot S_{\bar{y}} \\ S_{\bar{y}} &= \sqrt{\frac{KTG}{r}} \\ S_{\bar{y}} &= \sqrt{\frac{0,50}{3}} \\ S_{\bar{y}} &= 0,41 \\ \text{JNTD}_{0,05} &= P_{0,05(p.6)} \cdot 0,41 \\ \text{JNTD}_{0,01} &= P_{0,01(p.6)} \cdot 0,41\end{aligned}$$

| Perlakuan | Laju Penurunan | Beda nyata pada jarak p = | |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------|
| | | 2 | 3 |
| Allopurinol 1,8 mg/200 g BB) | 4,64 | - | |
| (Gliklazid 1,44 mg/200 g BB) | 6,55 | 1,91 ^s | - |
| (Gliklazid 1,44 mg/200 g BB + allopurinol 1,8 mg/200 g BB) | 7,60 | 1,05 ^{ns} | 2,96 ^{ss} |
| | P0,05(p.6) | 3,46 | 3,58 |
| | P0,01(p.6) | 5,24 | 5,44 |
| | JND0,05(p.6) =p.s | 1,42 | 1,47 |
| | JND0,01(p.6) =p.s | 2,15 | 2,23 |

Ket : s = signifikan
ns = tidak signifikan
ss = sangat signifikan

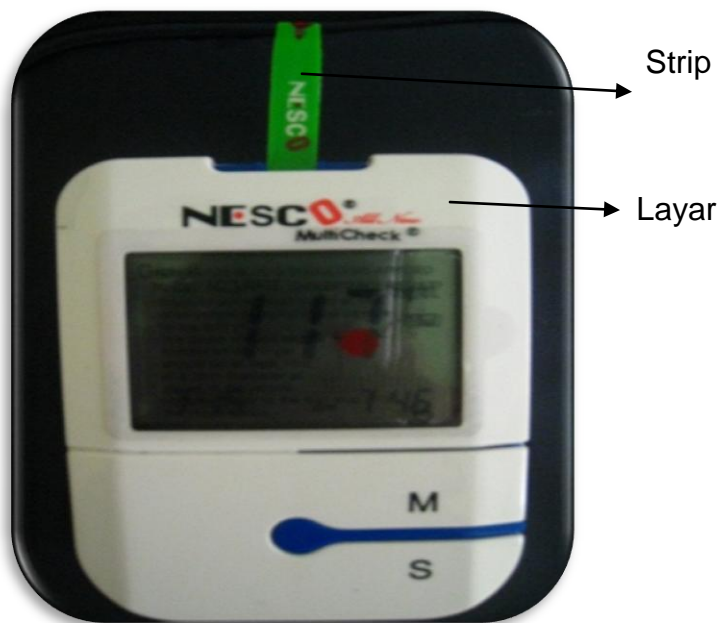
Kesimpulan :

Dari hasil tabel di atas dapat disimpulkan bahwa kombinasi gliklazid dengan allopurinol memberikan efek yang tidak berbeda nyata dengan pemberian tunggal gliklazid, sedangkan kombinasi gliklazid dengan allopurinol memberikan efek yang sangat berbeda nyata dengan pemberian tunggal allopurinol.

LAMPIRAN VI



Gambar4. Tablet gliklazid dan tablet allopurinol



Gambar 5. Alat Glukometer