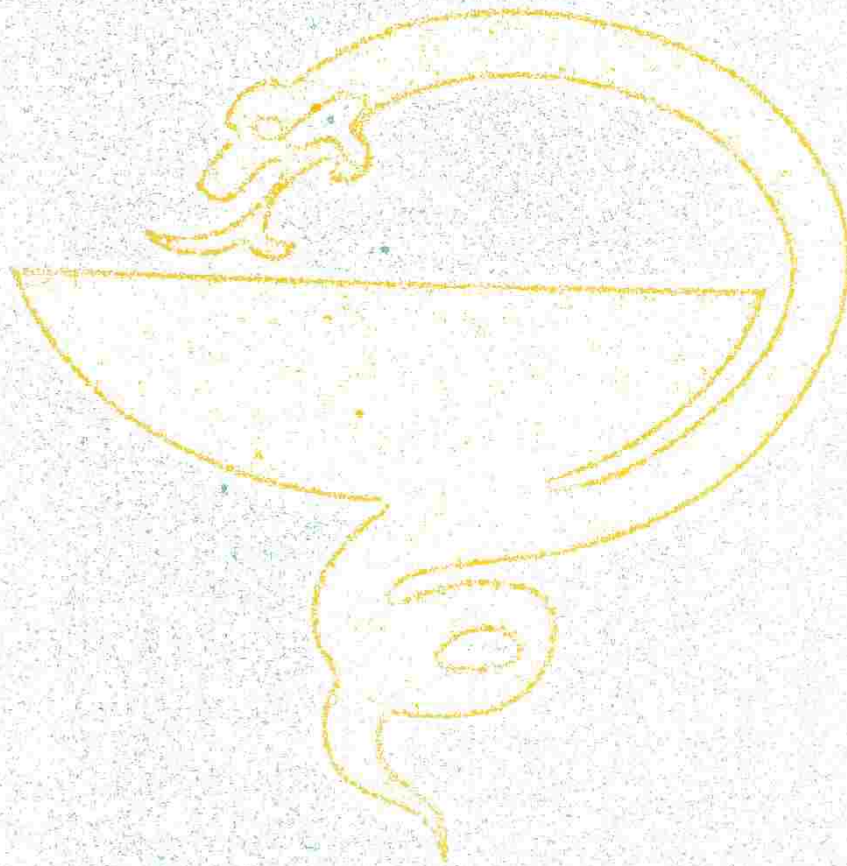


Jurnal Ilmiah  
**FARMASI**

(Scientific Journal of Pharmacy)



JIF	Vol.IX	No. 2	Halaman	Yogyakarta September - 2012	ISSN 1693 - 8666
-----	--------	-------	---------	--------------------------------	---------------------

**JURNAL ILMIAH FARMASI**  
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

**PIMPINAN UMUM/ PENANGGUNG JAWAB**  
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

**WAKIL PIMPINAN UMUM/ WAKIL PENANGGUNG JAWAB**  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UII

**MITRA BESTARI**

1. Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt
2. Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt
3. Prof. Dr. Sudibyo Martono, Apt
4. Dr. Tedjo Yuwono, Apt
5. Prof. Dr. Dachriyanus, Apt
6. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, MMedSc, PhD
7. Prof. Dr. Lukman Hakim M.Sc., Apt
8. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
9. Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt

**DEWAN EDITOR**

Ketua : Saepudin, M.Si., Apt  
Sekretaris : Rochmy Istikharah, M.Sc., Apt.  
Anggota : Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.Si., Apt  
Okti R. Mafruhah, M.Sc., Apt  
Dimas Adhi Pradana, M.Sc., Apt.  
Fithria DA. Suryanegara, M.Sc., Apt.  
Ari Wibowo, S.Farm., Apt  
Arba Pramudita Ramadani, M.Sc., Apt.  
Oktavia Indrati, S.Farm., Apt.

**Penerbit**

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

**Alamat Penerbit**

Jurusan Farmasi FMIPA UII  
Jl. Kaliurang Km. 14,4 Yogyakarta 55584  
Telp. (0274) 896439 ext. 3047  
Email: jif@uii.ac.id

## DAFTAR ISI

Susunan Redaksi	
Daftar Isi	i
Pengantar Dari Dewan Editor	ii
<i>Research</i>	
<b>Pengaruh Nattokinase® Terhadap Daya Kerja Metformin Hcl Pada Tikus Jantan Galur Wistar (Viv Sella)</b>	41
<b>Pengembangan dan Validasi Metode Analisis Rifampicin Isoniazid-Pirazinamid dalam Fixed Dose Combination Dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis-Densitometri</b> M. Hatta Prabowo, Ari Wibowo, Laily Fauzyah	47
<b>Uji Aktivitas Hepatoprotektif Teh Hijau Kombucha pada Tikus Putih yang Diinduksi Parasetamol</b> M.Thesa Ghozali, Puguh Novi Arsito	59
<i>Clinical</i>	
<b>Kajian Penggunaan Obat Analgetik dan Anti Inflamasi Non Steroid dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik pada Pasien Hemodialisis di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta</b> Woro Supadmi, Lukman Hakim	67
Patunjuk Bagi Penulis	

## PENGANTAR DARI DEWAN EDITOR

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah Ta'ala yang telah menganugerahkan kesempatan dan kekuatan, sehingga Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF) Vol. 9 No. 2 tahun 2012 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat 4 (empat) artikel yang terdiri dari 2 (dua) artikel pada kelompok *research* dan 2 (dua) artikel pada kelompok *clinical*. Artikel-artikel pada kelompok *research* diantaranya mengetengahkan topik farmakologi kimia farmasi dan farmakologi. Artikel yang disajikan pada kelompok *clinical* mengulas kaitan penggunaan obat analgetik dan anti inflamasi non steroid dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien hemodialisis. Besar harapan kami semua artikel yang disajikan dalam edisi ini dapat memberikan manfaat dan menambah wawasan pembaca mengenai perkembangan penelitian dan wacana di bidang farmasi dan kesehatan. Saran dan kritik membangun dari pembaca sangat kami nantikan. Begitu pula, kami mengundang pembaca untuk berpartisipasi mengirimkan artikel untuk dimuat dalam jurnal ini. Bagi pembaca yang berminat, dapat mencermati aturan pengiriman artikel yang sudah ditetapkan dan segera mengirimkannya ke alamat redaksi.

Akhirnya, kami ucapkan selamat membaca dan selamat mencermati, dan tak lupa kami mohon maaf apabila terdapat kesalahan dan kelalaian dalam penerbitan edisi ini.

Yogyakarta, September 2012

Dewan Editor

## PENGARUH NATTOKINASE® TERHADAP DAYA KERJA METFORMIN HCl PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR

Vivi Sofia

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

e-mail: vi2\_sophia@yahoo.co.id

### ABSTRAK

Interaksi obat merupakan masalah yang perlu dicermati. Interaksi yang terjadi kemungkinan dapat menyebabkan perubahan efek farmakologi suatu obat. Interaksi yang terjadi bisa menguntungkan atau merugikan. Nattokinase merupakan produk *nutraceutical* yang mempunyai efek khusus melancarkan aliran darah. Pada penderita diabetes mellitus, tingginya kadar glukosa darah mengakibatkan viskositas darah menjadi meningkat dan hal ini akan sangat beresiko terhadap laju alir darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nattokinase terhadap daya kerja metformin Hcl dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Penelitian ini menggunakan metode uji toleransi glukosa oral dengan pembebanan glukosa dosis 4,5 g/KgBB. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur Wistar umur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram, sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok I sebagai kelompok kontrol negatif diberi aquadest, kelompok II sebagai kelompok kontrol positif diberi metformin Hcl dosis 45 mg/kg BB, kelompok III diberi nattokinase dosis 22,5 mg/kg BB, kelompok IV diberi metformin Hcl dosis 45 mg/KgBB dengan selang waktu 2 jam setelah pemberian nattokinase dosis 22,5 mg/kg BB secara peroral, 30 menit kemudian semua kelompok perlakuan diberi glukosa. Saat pemberian glukosa dianggap sebagai waktu ke-0. Pengambilan darah melalui *sinus orbitalis* mata pada menit ke (-60), (-30), 0, 60, 120, dan 180. Kadar glukosa darah diukur dengan alat *Blood Glucose Test Meter GlucoDr*. Efek penurunan kadar glukosa darah ditunjukkan dengan menghitung nilai  $LDDK_{0-300}$  (Luas Daerah Di bawah Kurva menit ke-0 sampai menit ke-300 dari grafik waktu vs kadar

glukosa darah). Data yang didapat diuji statistik dengan uji Levene, uji Kolmogorof-Smirnov, dan uji lanjut dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian metformin Hcl 2 jam setelah pemberian nattokinase dapat menurunkan daya kerja metformin Hcl sebesar 11,67 %.

Kata kunci: diabetes mellitus, efek hipoglikemia, interaksi obat, metformin Hcl, nattokinase

### ABSTRACT

Interaction of modern drug and traditional drug is an issue that needs to be examined. Interaction is likely to lead to changes in the pharmacological effect of a drug. Interactions that could occur to advantages or disadvantages. Nattokinase is a *nutraceutical* product that can be used in conjunction with oral antidiabetic drugs that allows the interaction. This study aims to determine the effect of Nattokinase on Metformin Hcl in decreasing of blood glucose levels Male white Wistar rats (*Rattus norvegicus*). This study used an oral glucose tolerance test with glucose loading dose of 4.5 g/kg. Animals test used were white male Wistar rats aged 2-3 months weighing 180-200 g, 24 rats that were divided into 4 groups, each group consisted of 6 rats. Group I as a negative control group was given tween 80 - span 80, group II as a positive control group was given metformin Hcl doses of 45 mg/kg, group III was given nattokinase dose 300 mg/kgBB, group IV given nattokinase 300 mg/kgBB 2 hour then were given metformin Hcl. 30 minutes later all treatment of groups were given glucose. When treatment is considered as a time at-0. The given of glucose is considered as the time at-30. Blood sampling at 0, 30, 60, 120,

and 180. Blood glucose levels was measured with the GlukoDr. The effect of decreasing blood glucose levels indicated by the value of  $LDDK_{0-180}$  (Regional Area Under the Curve 0-180 minutes of the graph time vs blood glucose levels). The data were tested statistically by *Kruskal-Wallis* and *Mann Whitney* with a level of significance 95%. The results showed that administration of Metformin Hcl after 2 hour administration Nattokinase decreased 11,67% of metformin Hcl.

Key words: diabetes mellitus, drug interactions, hypoglycemia effect, metformin, nattokinase

## PENDAHULUAN

Menurut survei yang dilakukan WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat (Tjokropawiro, A., 2000). Pasien diabetes mellitus biasanya kualitas darah mereka sangat jelek karena berbagai macam alasan, seperti tingginya kadar glukosa darah, hiperlipidemia dan lain-lain. Hal ini sangat beresiko karena pasien diabetes mellitus akan mudah terkena stroke dan serangan jantung koroner (Harkness, 1989). Nattokinase merupakan produk nutraceutical yang memiliki efek khusus untuk melancarkan aliran darah dengan cara memecah fibrin (NCC of Japan, 2006). Produk ini di masyarakat sering digunakan untuk mengatasi kesemutan dan gangren pada pasien diabetes mellitus yang berawal dari tidak lancarnya aliran darah akibat kadar glukosa darah yang tinggi. Salah satu obat antidiabetik oral yang sering digunakan adalah metformin Hcl, terutama bagi penderita diabetes mellitus tipe 2 disertai kegemukan. Pada penderita diabetes mellitus yang disertai kegemukan dianjurkan

untuk menggunakan metformin Hcl, karena dapat menurunkan nafsu makan (Sumi, H *et al*, 1990)

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dibuktikan dengan penelitian bagaimana efek dari interaksi antara nattokinase dengan metformin Hcl terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah.

## METODE PENELITIAN

### *Pengelompokan dan perlakuan hewan uji*

Hewan uji dibagi secara acak menjadi empat kelompok yang terdiri dari tujuh ekor tikus putih jantan galur Wistar. Tiap kelompok tikus diberi perlakuan sebagai berikut:

Kelompok I : sebagai kontrol negatif, diberi *aquadest*. 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Kelompok II : sebagai kontrol positif, diberi metformin Hcl 45 mg/kg BB. 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Kelompok III : diberi SALAKINASE®. 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Kelompok IV : diberi SALAKINASE®, 2 jam kemudian diberi metformin Hcl, 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

### *Analisis data*

Data yang berupa kadar glukosa darah dianalisis dengan  $LDDK_{0-n}$  dengan rumus trapesium untuk masing-masing perlakuan yaitu :

$$LDDK_{0-n} = \left[ \frac{t_1 - t_0}{2} \times (C_0 + C_1) \right] + \left[ \frac{t_2 - t_1}{2} \times (C_1 + C_2) \right] + \dots + \left[ \frac{t_n - t_{n-1}}{2} \times (C_n + C_{n-1}) \right]$$

Keterangan :  
 LDDK : Luas Daerah di bawah Kurva  
 t : waktu (menit)  
 C : kadar glukosa darah (mg/ml)

Data tersebut kemudian dianalisis secara statistik analisis varian satu jalur (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji LSD, dengan taraf kepercayaan 95%. Untuk mengetahui kemampuan sediaan dalam menurunkan kadar glukosa darah, maka

dihitung persentase penurunan kadar glukosa darah dengan rumus sebagai berikut:

Persentase penurunan kadar glukosa darah=

$$\frac{(LDDK_{0-300} \text{ kontrol negatif}) - (LDDK_{0-300} \text{ kontrol positif/perlakuan})}{LDDK_{0-300} \text{ kontrol negatif}} \times 100\%$$

Untuk mengetahui penurunan daya kerja metformin Hcl oleh Salakinase®, maka

dihitung persentase penurunan daya kerja dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Penurunan daya kerja} = A - B$$

Keterangan :  
 A : Persentase penurunan kadar glukosa darah kontrol positif metformin Hcl  
 B : Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok pemberian Salakinase® dosis 0,36 g/kg BB dan metformin Hcl

### HASIL DAN PEMBAHASAN

**Pengaruh pemberian SALAKINASE® terhadap daya kerja Metformin HCl dalam menurunkan kadar glukosa darah**

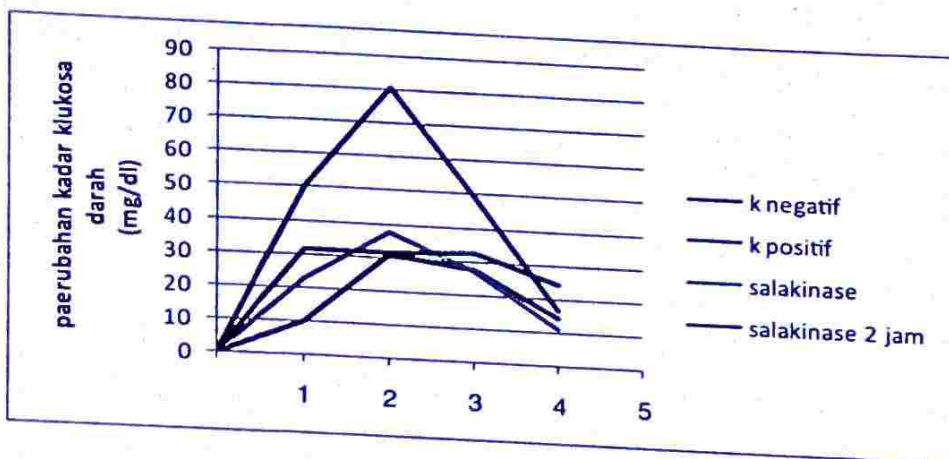
Purata perubahan kadar glukosa darah tikus pada menit-menit tertentu untuk semua kelompok perlakuan dan purata LDDK<sub>0-180</sub> dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Purata perubahan kadar glukosa darah tikus yang dibebani glukosa pada kelompok I, II, III, dan IV

Kelompok	NO	Perubahan kadar glukosa darah menit ke-(mg/dl)					LDDK <sub>0-180</sub> (menit mg/dl)
		0	30	60	120	180	
I	SD	0	15,79	45,28	53,97	10,78	6072,71
	X rata-rata	0	50,4	97,2	68,4	16,6	
II	SD	0	8,29	20,54	17,18	4,82	2348,77
	X rata-rata	0	10,2	31	27,8	14,6	
III	SD	0	6,73	7,19	8,76	6,94	1259,54
	X rata-rata	0	22,6	37,4	26,8	11,2	
IV	SD	0	18,72	26,09	24,52	15,98	3686,26
	X rata-rata	0	31,4	31,4	32,4	24,4	

Berdasarkan purata kadar pada menit-menit tertentu untuk semua kelompok perlakuan dapat dibuat kurva hubungan

antara kadar glukosa darah terhadap waktu untuk semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Kurva purata perubahan kadar glukosa darah terhadap waktu untuk semua kelompok



**Pengaruh pemberian SALAKINASE® terhadap daya kerja Metformin HCL dalam menurunkan kadar glukosa darah.**

**Tabel 2 Hasil perhitungan persentase penurunan kadar glukosa darah pada kelompok I, II, III, dan IV**

Kelompok	LDDK 0-180	% Penurunan kadar glukosa darah	% penurunan daya kerja Metformin
I	10488	0%	-
II	3807	63,70 %	-
III	4305	58,95 %	-
IV	5031	52,03 %	11,67

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa semua kelompok perlakuan mempunyai kemampuan menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan kecuali kelompok I. Kelompok III yang merupakan kontrol SALAKINASE® dosis 300mg/kgBB mempunyai persentase penurunan kadar glukosa darah sebesar 58,95 % artinya SALAKINASE® dosis 300mg/kgBB mempunyai daya antihiperlipidemik walaupun tidak sebesar metformin yaitu 63,70 %. Hal ini dikarenakan SALAKINASE® terdapat zat nattokinase yang memiliki efek khusus untuk melancarkan aliran darah dengan cara memecah fibrin. Dengan pecahnya molekul fibrin, maka darah yang kental dengan viskositas yang tinggi pada kondisi diabetes yang diakibatkan oleh tingginya kadar glukosa darah dapat menjadi turun viskositasnya, sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah (Pais, 2006).

Pada kelompok IV yaitu kelompok perlakuan pemberian SALAKINASE® dan Metformin Hcl, ternyata dapat mempengaruhi kadar glukosa darah tikus yang dibuat hiperlipidemik mempunyai persentase penurunan kadar glukosa darah 52,03%. Hal

ini berarti Salakinase® dapat menurunkan daya kerja Metformin Hcl sebesar 11,67%.

Hal ini dimungkinkan terjadi interaksi obat tetapi belum dapat dipastikan interaksi apa yang terjadi. Interaksi yang merugikan ini dimungkinkan terjadi karena adanya interaksi farmasetis yaitu pada saat pencampuran obat biasanya berakibat inaktivasi obat, interaksi farmakokinetik yaitu bila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat kedua dengan mengukur kadar obat di dalam darah. Pada penelitian ini yang diamati adalah efek penurunan kadar glukosa darah jika pemberian dikombinasi. Jadi interaksi yang mungkin terjadi berdasarkan literatur adalah interaksi farmakodinamik, dimana peningkatan atau penurunan efek suatu obat karena pengaruh obat/senyawa lain (Harkness, R, 1989)

### KESIMPULAN

Pemberian SALAKINASE® dengan interval waktu 2 jam dapat menurunkan daya kerja metformin sebesar 11,67%.

**DAFTAR PUSTAKA**

Harkness, R., 1989, *Interaksi Obat*, diterjemahkan oleh Goeswin Agoes dan Mathilda B. Widianto, Penerbit ITB, Bandung

National Cardiovascular Centre of Japan, HuBit genomix, NTT DATA, Municipality of Arita. Examining the effect of natto (fermented soybean) consumption on lifestyle-related disease establishing natto's effectiveness in lifestyle-related

disease prevention, Japan: NTT DATA on file; 2006

Pais E, Alexy. T, Holsworth RE Jr, Meiselman HJ, 2006, Effect of nattokinase, a pro-fibrinolytic enzyme, on red blood cell aggregation and whole blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35(1=2) : 139-42

Tjokropawiro, A., 2000, *Diabetes Klasifikasi, Diagnosis dan Terapi*, 1, 48-57, Edisi III, Penerbit PT. Gramedia, Pustaka Utama, Jakarta.