



**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN DAN METFORMIN LEPAS  
LAMBAT TERHADAP PARAMETER ANTROPOMETRI PADA  
SUKARELAWAN OBESITAS USIA MUDA**

**SKRIPSI**

Oleh

**Lucky Tiya**

**NIM 082010101032**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2012**



**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN DAN METFORMIN LEPAS  
LAMBAT TERHADAP PARAMETER ANTROPOMETRI PADA  
SUKARELAWAN OBESITAS USIA MUDA**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan  
Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Lucky Tiya**

**NIM 082010101032**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan dengan penuh rasa hormat dan cinta untuk :

1. Ibunda Ismiyati tercinta, Ayahanda Masduqi, yang telah memberikan doa tiada henti, kasih sayang, cinta kasih dan restu selama ini;
2. Keluarga besarku yang selalu memberikan doa yang tulus tiada henti;
3. Kangmas M. Nurul Chabibi yang selalu memberikan kasih sayang dan dukungan yang tulus;
4. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi yang telah mendidik, memberikan ilmu dan membimbing penuh dengan kesabaran;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
6. Sahabat-sahabatku yang selalu memberikan motivasinya;
7. Teman-teman seperjuanganku angkatan 2008 Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

## MOTO

Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai kesanggupannya.

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.

(terjemahan Surat *Al-Baqarah* ayat 286 dan Surat *Asy-Syarh* ayat 6)<sup>\*)</sup>



---

<sup>\*)</sup> Departemen Agama republik Indonesia. 2006. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*.

Bandung: PT.Syaamil Cipta Media.

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Lucky Tiya

NIM : 082010101032

Menyatakan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul : “Pengaruh Pemberian Metformin dan Metformin Lepas Lambat Terhadap Parameter Antropometri pada Sukarelawan Obesitas Usia Muda” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali bila dalam pengetikan subntansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapatkan sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember,

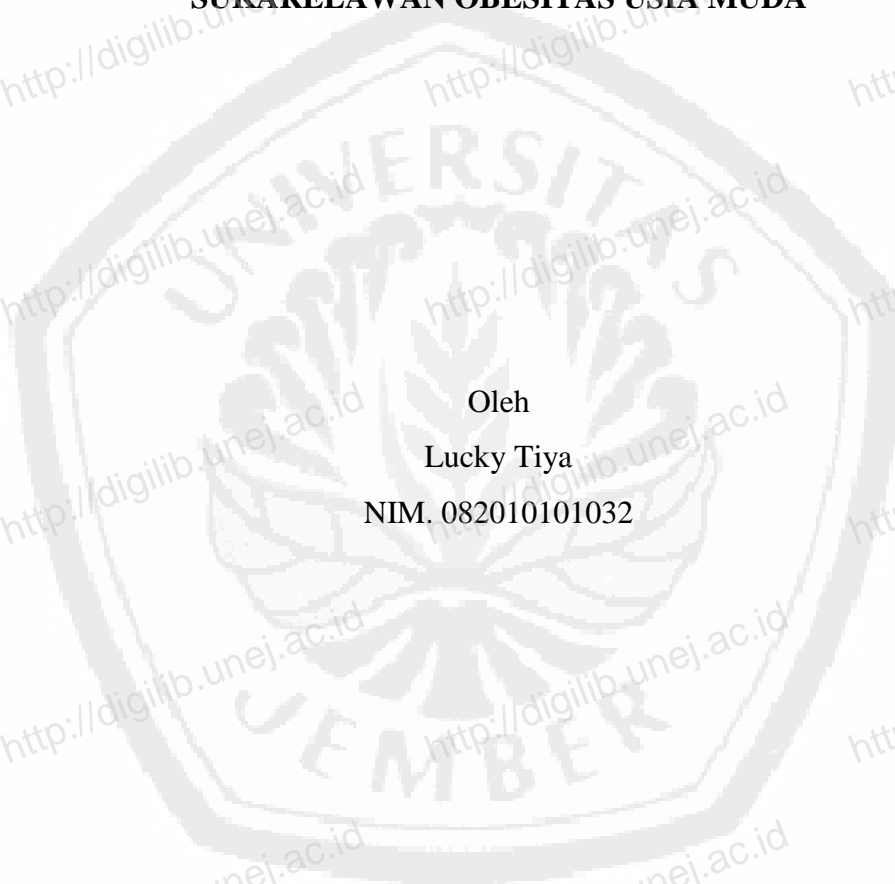
Yang menyatakan,

Lucky Tiya

NIM. 082010101032

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN DAN METFORMIN LEPAS  
LAMBAT TERHADAP PARAMETER ANTROPOMETRI PADA  
SUKARELAWAN OBESITAS USIA MUDA**



Oleh  
Lucky Tiya  
NIM. 082010101032

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Yohanès Sudarmanto

## **PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Pemberian Metformin dan Metformin Lepas Lambat Terhadap Parameter Antropometri pada Sukarelawan Obesitas Usia Muda”

telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Selasa, 19 Juni 2012

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Penguji I

dr. Sugiyanta, M.Ked.  
NIP. 19790207 200501 1 001

Penguji II

dr. Heni Fatmawati, M.Kes.  
NIP. 19760212 200501 2 001

Penguji III

dr. Cholis A., M.Kes., M.Pd.Ked.  
NIP. 19710521 199803 1 002

Penguji IV

dr. Yohanes Sudarmanto  
NIP. 19840119 200912 1 007

Mengesahkan,  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes.  
NIP. 197002141999032001

## RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Metformin dan Metformin Lepas Lambat terhadap Parameter Antropometri pada Sukarelawan Obesitas Usia Muda;** Lucky Tiya, 082010101032; 2008; 57 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Obesitas dan berat badan lebih saat ini dialami oleh lebih tiga milyar penduduk dunia. Kondisi ini mempunyai pengaruh besar terhadap segala sisi kehidupan. Secara umum penurunan berat badan sangat sulit didapat bila hanya dengan perubahan pola hidup saja, terkadang pendekatan farmakoterapi sangat dibutuhkan. Sejak lama juga telah diketahui bahwa metformin sebagai golongan biguanide mempunyai efek menghambat produksi glukosa di hati, menurunkan absorpsi di saluran cerna dan meningkatkan sensitivitas insulin. Seperti diketahui insulin mempunyai peran penting karena berpengaruh baik pada penyimpanan lemak maupun sistesis lemak dalam jaringan adiposa, sehingga dapat mencegah timbulnya sindroma metabolik yang merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke. Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan penurunan berat badan setelah pemberian metformin dan metformin lepas lambat pada sukarelawan obesitas usia muda.

Penelitian eksperimental ini berjalan dari Februari hingga April 2012 di Laboratorium Farmakologi Universtas Jember. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling* dan sukarelawan yang menjadi sampel adalah sukarelawan yang memenuhi kriteria seleksi. Dari 16 orang sukarelawan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat. Penelitian dilakukan dengan desain *parallel matched paired*. Sebelum perlakuan, semua sampel akan diukur nilai awal dari berat badan, lingkar pinggang, dan IMT (Indeks Massa Tubuh). Kemudian setelah 4 minggu mendapat perlakuan, semua sampel diukur ulang berat badan, lingkar pinggang, dan IMT. Dosis yang



diberikan untuk kelompok metformin adalah 2 x 500mg dan untuk kelompok metformin lepas lambat 2 x 500mg. Perubahan nilai variabel-variabel sebelum dan sesudah perlakuan kemudian dianalisis dengan uji T-test berpasangan.

Setelah didapatkan data dan dilakukan analisis terhadap data perubahan nilai berat badan, lingkar pinggang, dan IMT sebelum dan sesudah perlakuan, didapatkan hasil bahwa penurunan berat badan, lingkar pinggang, dan IMT pada kelompok metformin lepas lambat tidak berbeda secara nyata dengan penurunan berat badan, lingkar pinggang, dan IMT pada kelompok metformin. Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari pengaruh pemberian metformin dan metformin lepas lambat terhadap parameter antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Metformin dan Metformin Lepas Lambat Terhadap Parameter Antropometri pada Sukarelawan Obesitas Usia Muda”. Karya tulis ilmiah ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat meraih gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran, Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibunda Ismiyati, Ayahanda Masduqi dan Mami Aminatul Umdah serta keluarga besarku atas dukungan moril, materi, doa, dan semua curahan kasih sayangnya yang tiada henti;
2. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas nasehat yang diberikan selama ini;
3. dr. M. Ihwan N., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik;
4. dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked. dan dr. Yohanes Sudarmanto, selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu dan pikiran serta perhatiannya guna memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini;
5. dr. Sugiyanta, M.Ked. dan dr. Heni Fatmawati, M.Kes., selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu dan pikiran serta perhatiannya untuk menguji dan memberikan masukan dalam skripsi ini;
6. Guru-guru tercinta sejak di TK Pembangunan, SD Negeri Sukodadi 2, SMP Negeri 1 Lamongan, SMA Negeri 2 Lamongan sampai di Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang senantiasa mendidik dan mencurahkan tenaganya demi kemajuan muridnya;

7. Kangmas M. Nurul Chabibi atas segala dukungan semangat, dukungan motivasi, kesabaran, pengertian dan kasih sayangnya selama ini;
8. Sahabat-Sahabatku, Prita Anggreiny, Wildan Pratama, Dhea Annysa, Nindhita Retno, Bela Mayvani, Ainun Twifianty, Ummu Zahro, dan Nurul Azizah, atas segala nasehat-nasehat dan kesabarannya dalam menemani di saat-saat apapun;
9. Para sukarelawan yang telah bersedia menjalani uji klinis, terima kasih tak terhingga untuk semua sambutan hangatnya selama ini;
10. Teman seperjuangan penelitian Dety Rosalina; atas bantuan dan kerjasamanya;
11. Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
12. Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember;
13. Mahasiswa Fakultas Kedokteran angkatan 2008 atas 3-4 tahun lebih persaudaraan dan kerjasama yang hebat;
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya.

Penulis menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Jember, Juni 2012

Penulis

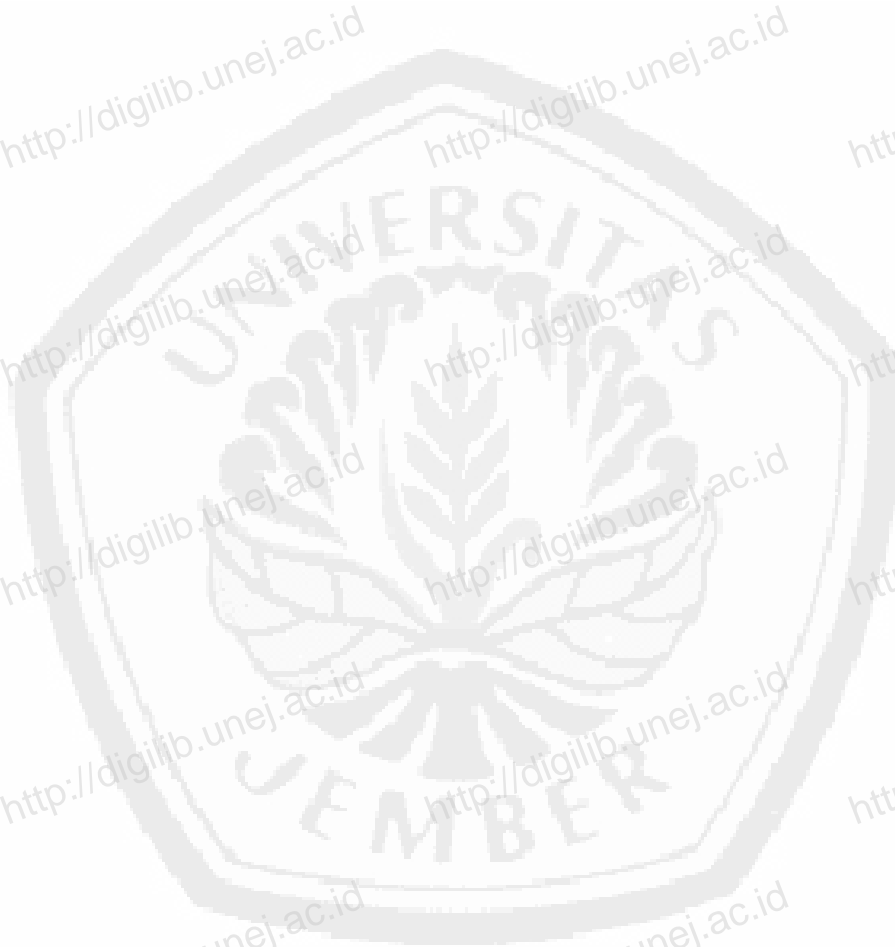
## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 Definisi dan Fisiologi Terjadinya Obesitas</b> .....	6
<b>2.2 Klasifikasi Obesitas</b> .....	9
<b>2.3 Obesitas dan Sindroma Metabolik</b> .....	10

2.4 Pemilihan Terapi dan Indikasi Farmakologis pada Obesitas .	14
2.5 Metformin sebagai Farmakoterapi Obesitas.....	15
2.6 Target Terapi pada Obesitas .....	20
2.7 Kerangka Konseptual.....	21
2.8 Hipotesis.....	21
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	22
3.2 Rancangan Penelitian.....	22
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
3.4 Sampel Penelitian.....	22
3.4.1 Banyak Sampel Penelitian.....	22
3.4.2 Kriteria Penelitian Sampel.....	23
3.5 Identifikasi Variabel .....	23
3.6 Rancangan Penelitian.....	23
3.7 Definisi Operasional.....	24
3.8 Prosedur Penelitian.....	25
3.9 Ethical Clearance dan Inform Consent .....	26
3.10 Alur Penelitian .....	27
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>28</b>
4.1 Karakteristik Dasar Populasi Penelitian.....	28
4.2 Hasil Penelitian .....	29
4.3 Pembahasan .....	34
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>42</b>
5.1 Kesimpulan.....	39
5.2 Saran .....	40

**DAFTAR PUSTAKA**

**LAMPIRAN**



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Diagram Homeostasis Metabolisme Energi.....	9
2.2 Patogenesis Intoleransi Glukosa pada Sukarelawan Obesitas .....	13
2.3 Susunan Biokimia Guanide dan Biguanide.....	18
2.4 Susunan Biokimia metformin.....	19
4.1 Perubahan Berat Badan antara Kelompok Metformin dan Kelompok Metformin Lepas Lambat .....	32
4.2 Perubahan Lingkar Pinggang antara Kelompok Metformin dan Kelompok Metformin Lepas Lambat .....	33
4.3 Perubahan IMT antara Kelompok Metformin dan Kelompok Metformin Lepas Lambat .....	33

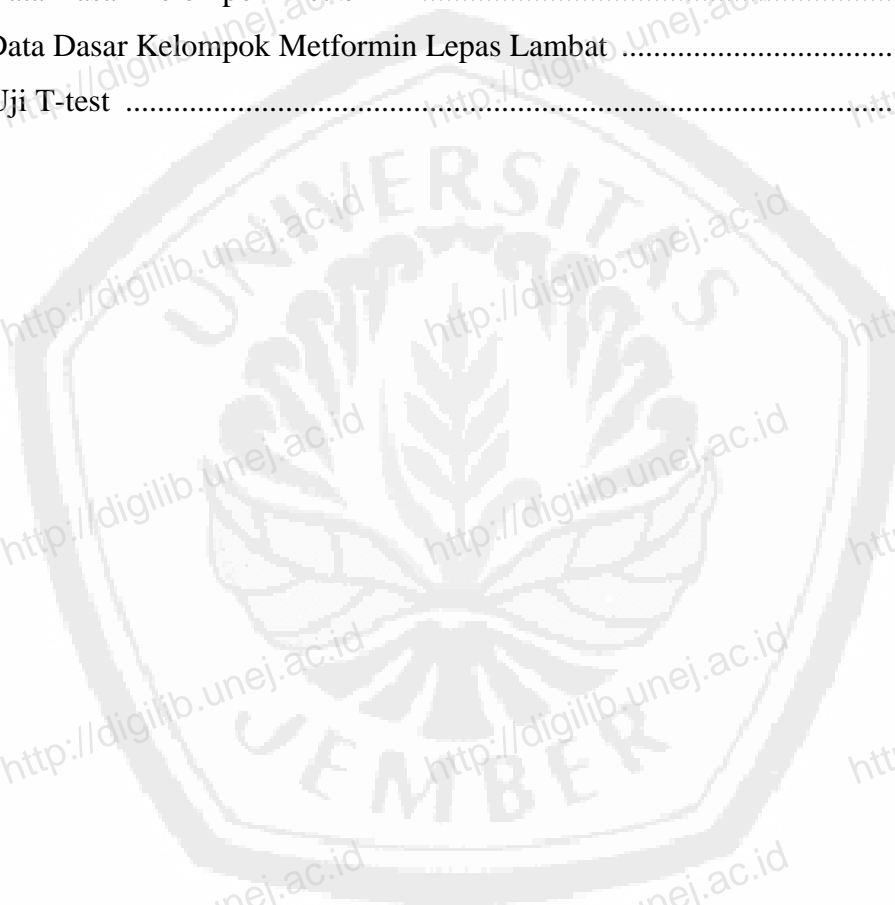
## DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas berdasarkan IMT .....	10
2.2 Kriteria Diagnosis Sindroma Metabolik .....	12
2.3 Rangkuman Beberapa Penelitian Metformin pada Obesitas .....	16
2.4 Patokan Target Terapi Obesitas .....	20
4.1 Data Karakteristik Dasar Populasi Penelitian.....	29
4.2 Hasil pemeriksaan berat badan, lingkar pinggang, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur sebelum dan sesudah pemberian metformin .....	30
4.3 Hasil pemeriksaan berat badan, lingkar pinggang, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur sebelum dan sesudah pemberian metformin lepas lambat .....	31
4.4 Perubahan berat badan lingkar pinggang, IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur pada kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat .....	32



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Inform Consent</i> .....	43
B. Ethical Clearance.....	45
B. Data Dasar Kelompok Metformin.....	46
C. Data Dasar Kelompok Metformin Lepas Lambat.....	50
D. Uji T-test .....	55



## **BAB 1 PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Jumlah obesitas di negara-negara berkembang saat ini semakin meningkat, sehingga jumlah orang dengan obesitas di wilayah tersebut hampir sama jumlahnya dengan mereka yang menderita kelaparan. Badan Kesehatan Dunia WHO memperkirakan saat ini terdapat lebih dari satu milyar penduduk dunia mempunyai berat badan lebih (*overweight*) dan sedikitnya 300 juta dari mereka mempunyai berat badan dalam kategori obesitas.

Di Indonesia walaupun belum ada penelitian epidemiologi yang baku mengenai obesitas, data yang ada saat ini ternyata menunjukkan terjadinya penambahan jumlah penduduk dengan obesitas, khususnya pada kota besar. Hal ini diwakili dengan hasil penelitian di Depok pada tahun 2003 yang mendapatkan 44% penduduk *overweight*. Angka ini ternyata meningkat tajam apabila dibandingkan dengan angka yang diperoleh pada tahun 1992 di Jakarta pusat yang hanya sebesar 17,1%.

Saat ini sangat jelas terlihat bahwa obesitas mempunyai pengaruh besar dalam kehidupan. Sebagaimana yang diperoleh dalam suatu studi yang menyebutkan bahwa hampir 10% dari seluruh total biaya kesehatan di suatu negara terserap pada penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Beberapa kondisi medik yang serius sering dialami oleh sukarelawan obesitas yang nantinya akan menyebabkan kualitas hidup yang rendah, angka kesakitan dan angka mortalitas yang tinggi pada usia muda. Selain hal di atas, menurut beberapa studi sukarela obesitas dikatakan juga mempunyai stigma yang negatif dan diskriminatif dalam hal hubungan interpersonal yang biasa dialami dalam dunia pendidikan, pekerjaan serta dalam kehidupan masyarakat lainnya sehingga tingkat produktifitas sukarelawan obesitas akan menjadi lebih rendah.

Konsep patogenesis obesitas sebagai penyakit adalah akibat masa lemak dan substansi yang dihasilkan oleh lemak itu sendiri yang menimbulkan sindroma metabolik berupa resistensi insulin dan dislipidemia. Keadaan resistensi insulin pada obesitas juga kemungkinan disebabkan oleh pengeluaran asam lemak dari sel lemak/fat yang kemudian berkumpul di hati dan otot. Hal tersebutlah juga yang dapat menerangkan hubungan sebab-akibat (kausalitatif) antara resistensi insulin yang terjadi pada sukarela obesitas dengan terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke.

Dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi trigliserida dan penurunan kolesterol HDL merupakan pengaruh insulin terhadap *Cholesterol Ester Transfer* (CETP) yang mempelancar transfer (CE) dari HDL ke VLDL (trigliserida) dan mengakibatkan terjadinya katabolisme dari apoA, komponen protein HDL. Intoleransi glukosa merupakan salah satu manifestasi sindrom metabolik yang dapat menjadi awal suatu diabetes mellitus (DM). Penelitian-penelitian yang ada menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara toleransi glukosa terganggu (TGT) dengan resiko kardiovaskular pada pasien sindrom metabolik.

Dari beberapa hal di atas yang telah disebutkan, potensi bahaya yang dapat ditimbulkan oleh obesitas cukup besar. Sehingga pengobatan pada obesitas bukan merupakan hal yang berlebihan. Hal-hal tersebut yang menjadi latar belakang mengapa obesitas saat ini menjadi topik yang banyak didiskusikan di berbagai negara. Kampanye tersebut tidak hanya dilakukan oleh para petugas medis, tetapi juga media massa. Media berperan cukup besar dalam penyebarluasan pemahaman bahwa obesitas merupakan penyakit sehingga membutuhkan terapi yang benar. Di sisi lain peningkatan prevalensi obesitas menyadarkan semua pihak akan pentingnya obesitas, bagaikan bom waktu bagi dunia modern yang siap meledak.

*The Diabetes Prevention Program* (DPP) telah memastikan bahwa dengan kegiatan fisik sedang dan perubahan pola makan akan menurunkan berat badan 5-7% dan juga menurunkan 58% resiko menjadi diabetes. Menurunkan berat badan, merubah pola makan dan gerak badan yang efektif ternyata juga dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular dan memperbaiki fungsi vaskular. Bahkan terdapat

bukti yang kuat bahwa dengan adanya penurunan berat badan dapat menurunkan tekanan darah, serum trigliserida, total kolesterol, LDL maupun kadar glukosa darah pada individu berat badan lebih tanpa diabetes mellitus.

Secara umum penurunan berat badan sangat sulit didapat bila hanya dengan perubahan pola hidup saja, terkadang pendekatan farmakoterapi sangat dibutuhkan. Sejak lama juga telah diketahui bahwa metformin sebagai golongan biguanide mempunyai efek menghambat produksi glukosa di hati, menurunkan absorpsi disaluran cerna dan meningkatkan sensitivitas insulin. Seperti diketahui insulin mempunyai peran penting karena berpengaruh baik pada penyimpanan lemak maupun sistesis lemak di dalam jaringan adiposa, sehingga dapat mencegah timbulnya sindroma metabolik yang merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke. Hal ini didukung oleh penelitian terbaik metformin pada sukarela obesitas adalah penelitian *DPP* yang menilai efek metformin dengan dosis 2 x 850 mg pada pasien dengan sindroma metabolik yang mendapatkan hasil adanya penurunan berat badan hingga 2,5% dan hasil ini bermakna dibandingkan dengan plasebo. Walaupun hasil ini jauh dari batasan yang diwajibkan *Food Drugs Administration* (FDA) sebesar 5% penurunan berat badan minimal yang harus dihasilkan oleh terapi obesitas, tetapi pemberian metformin dikatakan sangat baik bagi pasien DM dengan obesitas karena disamping menurunkan berat badan juga dapat menurunkan resistensi insulin. Metformin sendiri juga sudah beberapa kali diteliti sebagai bagian dari terapi sukarelawan obesitas tanpa diabetes, walaupun dinyatakan masih terdapat kekurangan data yang mendukung penggunaannya tersebut, terlebih pada penggunaan metformin lepas lambat. Oleh karena beberapa latar belakang tersebutlah penulis mencoba meneliti pengaruh modifikasi pola hidup dengan metformin lepas lambat terhadap penurunan berat badan pada sukarelawan obesitas usia muda.

## 1.2 Rumusan Masalah.

Berdasarkan uraian dari latar belakang tersebut di atas dan beberapa penelitian terdahulu yang menggunakan metformin sebagai obat penurun berat badan pada sukarelawan obesitas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada perbedaan pengaruh pemberian metformin dan metformin lepas lambat terhadap parameter antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian metformin dan metformin lepas lambat terhadap parameter antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda.

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui perbedaan penurunan berat badan setelah pemberian metformin dan metformin lepas lambat
2. Untuk mengetahui perbedaan penurunan berat badan sebelum dan sesudah diberikan metformin
3. Untuk mengetahui perbedaan penurunan berat badan sebelum dan sesudah diberikan metformin lepas lambat
4. Untuk mengetahui perbedaan penurunan lingkaran pinggang setelah pemberian metformin dan metformin lepas lambat
5. Untuk mengetahui perbedaan penurunan lingkaran pinggang sebelum dan sesudah diberikan metformin
6. Untuk mengetahui perbedaan penurunan lingkaran pinggang sebelum dan sesudah diberikan metformin lepas lambat
7. Untuk mengetahui perbedaan penurunan IMT setelah pemberian metformin dan metformin lepas lambat
8. Untuk mengetahui perbedaan penurunan IMT sebelum dan sesudah diberikan metformin

9. Untuk mengetahui perbedaan penurunan IMT sebelum dan sesudah diberikan metformin lepas lambat

#### **1.4 Manfaat Penelitian.**

1. Kontribusi untuk bidang IPTEK, dapat memberikan informasi baru mengenai efek pemberian metformin lepas lambat terhadap penurunan nilai antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda, juga sebagai dasar penelitian lebih lanjut di bidang IPTEK dasar khususnya di bidang farmakologi.
2. Untuk masyarakat dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai efek pemberian metformin lepas lambat terhadap kesehatan, tepatnya membantu menurunkan nilai antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda, sehingga dapat membantu mencegah berbagai komplikasi nyata yang dapat muncul.
3. Bagi institusi, penelitian ini bermanfaat sebagai pengembangan bidang farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Dengan diketahuinya efek dari metformin lepas lambat, diharapkan membawa era baru pengembangan obat untuk menurunkan nilai antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda.
4. Penelitian ini bermanfaat bagi peneliti untuk menambah unsur baru dan mengembangkan keterampilan dan pemanfaatan ilmu farmakologi terhadap perbaikan nilai antropometri pada sukarelawan obesitas usia muda.

## **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Definisi dan Fisiologi Terjadinya Obesitas**

Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik (Sugondo, 2007). Faktor genetik diketahui sangat berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini. Secara fisiologis obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan. Obesitas terjadi bila besar dan jumlah sel lemak bertambah pada tubuh seseorang. Bila seseorang bertambah berat badannya maka ukuran sel lemak bertambah besar dan kemudian jumlahnya bertambah banyak (Sugondo, 2007).

Pengaturan asupan makanan diatur oleh suatu pusat lapar di hipotalamus lateral dan pusat kenyang di ventromedialis hipotalamus (Alonso, 2007). Dengan adanya perangsangan di hipotalamus lateral seorang individu akan makan dengan rakus sedangkan apabila terjadi perangsangan di inti ventromedialis hipotalamus akan menyebabkan rasa kenyang bahkan menolak untuk makan. Terdapat juga beberapa pusat makan lain yang letaknya berdekatan dengan hipotalamus yang memegang peranan penting dalam pengendalian nafsu makan, yaitu amigdala dan daerah kortek sistem limbik (Dullo, 2010).

Terdapat dua faktor yang berfungsi mengatur asupan makanan dalam tubuh. Faktor pertama adalah faktor nutrisi yang berfungsi mempertahankan jumlah simpanan nutrisi normal dalam tubuh, sedangkan faktor kedua adalah pengaturan pencernaan yang terutama berpengaruh langsung dengan keinginan makan. Faktor kedua ini biasa disebut juga sebagai pengaturan perifer atau pengaturan jangka pendek (Dullo, 2010).

Beberapa faktor nutrisi yang mengendalikan derajat aktifitas makan adalah (Dullo, 2010):

a. Ketersediaan glukosa pada sel tubuh (Teori glukostatik )

Telah lama diketahui bahwa penurunan kadar glukosa darah berkaitan dengan timbulnya rasa lapar. Ada dua hasil pengamatan yang mendukung faktor ini yaitu adanya kondisi naiknya kadar glukosa darah akan meningkatkan aktifitas listrik di inti ventromedialis hipotalamus sebagai pusat kenyang dan menghambat aktifitas listrik di lateral hipotalamus sebagai pusat lapar. Kondisi kedua adalah kenyataan bahwa adanya sifat glukosa yang dapat bekerja meningkatkan derajat rasa kenyang pada inti ventromedialis sebagai pusat kenyang.

b. Pengaruh konsentrasi asam amino darah

Kenaikan kadar asam amino dalam darah dapat juga mengurangi makan sedangkan turunnya kadar asam amino di dalam darah akan meningkatkan makan. Walaupun demikian secara umum kondisi ini tidak sekuat mekanisme glukostatik.

c. Pengaruh metabolisme lemak (Pengaruh jangka panjang)

Derajat makan secara keseluruhan bervariasi hampir terbalik dengan jumlah jaringan adiposa. Jika kuantitas jaringan adiposa meningkat, maka laju makan akan menurun.

Oleh karena itu para ahli fisiologi percaya bahwa pengaturan makan jangka panjang dikendalikan terutama oleh metabolik lemak. Teori ini disebut juga sebagai teori lipostatik.

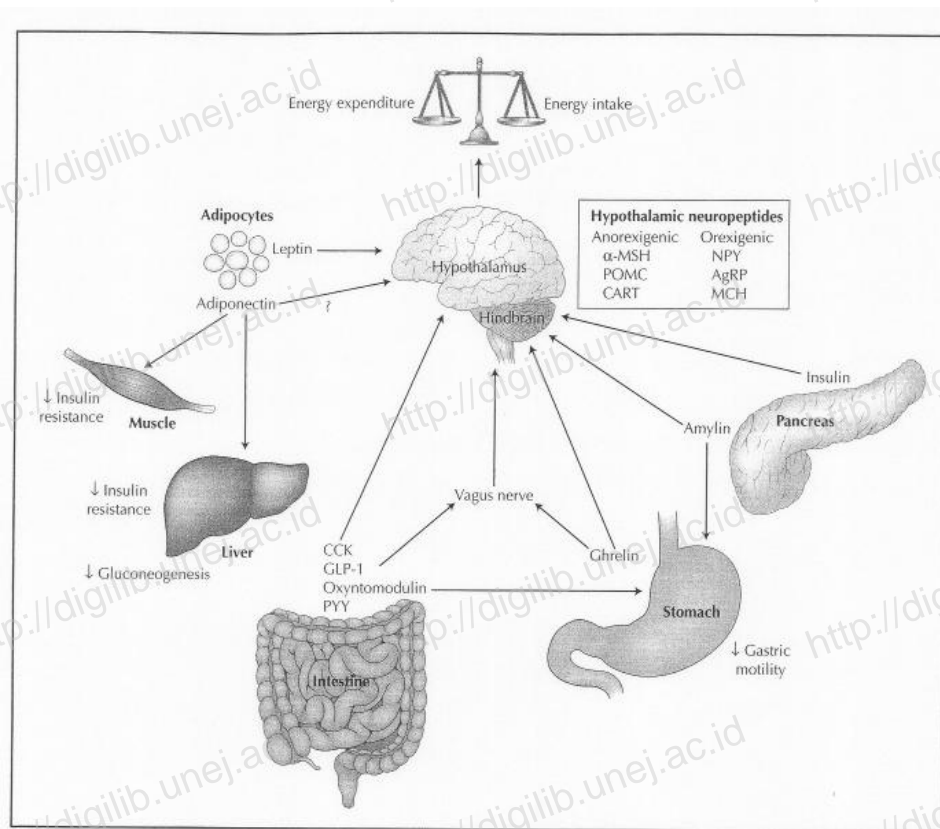
Derajat rasa lapar atau kenyang pada waktu yang berbeda dalam satu hari tergantung juga pada kebiasaan individu. Tetapi selain kebiasaan, beberapa rangsangan fisiologis jangka pendek lainnya terutama yang berkaitan dengan saluran cerna dapat mengubah nafsu makan seseorang dalam beberapa jam. Kondisi fisiologis jangka pendek yang dimaksud adalah kondisi dimana terjadi pengisian atau peregangan lambung atau usus dua belas jari yang ternyata dapat sementara waktu



menekan pusat lapar. Mekanisme ini ternyata sangat penting dalam menimbulkan penghambatan keinginan makan seseorang selama makan besar. Kondisi rangsangan jangka pendek lainnya adalah postulasi faktor kepala yang berkaitan dengan makan, seperti pengunyahan, salivasi, penelanan, dan pengecapan yang terjadi di dalam mulut ternyata dapat juga menghambat pusat lapar di lateral hipotalamus walaupun dalam waktu 20-40 menit dan lebih singkat dibandingkan faktor pengisian saluran cerna. Selain kondisi di atas terdapat juga beberapa interaksi endokrin yang berasal dari saluran cerna yang dipercaya ikut mengatur atau mempengaruhi pusat makan dari jalur perifer. Beberapa hormon tersebut adalah: cholestokinin, peptida dan ghrelin. Hormon terakhir ini saat ini dikenal sebagai "*hunger hormone*" yang dapat meningkatkan rasa lapar dan menimbulkan terjadinya obesitas bila diberikan secara kronik. Selain saluran cerna beberapa organ lain seperti hepar, pankreas, jaringan adiposa dan otot rangka juga dapat terlibat dalam jalur perifer ini (Dullo, 2010).

Sebelumnya telah menegaskan bahwa laju makan biasanya diatur sesuai dengan simpanan nutrien dalam tubuh. Jika simpanan ini mulai memasuki batas optimum pada seseorang normal maka makan harus segera dikurangi untuk mencegah kelebihan cadangan. Walaupun demikian pada kebanyakan orang obesitas tidaklah demikian, karena makan tidak berkurang sampai berat badan jauh melebihi normal. Sebagai akibatnya obesitas seringkali disebabkan oleh ketidaknormalan mekanisme pengaturan makan tersebut. Hal ini dapat terjadi baik karena faktor psikogenik maupun kelainan nyata hipotalamus itu sendiri (Dullo, 2010).

Faktor genetik dikatakan juga mempunyai peranan akan terjadinya obesitas (Dullo, 2010). Kelainan genetik tersebut dapat terjadi berupa kelainan genetik pusat pengaturan makan maupun kondisi psikis yang secara herediter abnormal, maupun kondisi genetik yang menyebabkan terjadinya peningkatan cadangan lemak tubuh.



Gambar 2.1 Diagram homeostasis metabolisme energi (Sumber: Alonso, 2007)

## 2.2 Klasifikasi Obesitas

Mengukur lemak tubuh secara langsung sangat sulit sehingga sebagai penggantinya dipakai *body mass index* (BMI) atau indeks massa tubuh (IMT) untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Disamping IMT, menurut rekomendasi WHO lingkar pinggang (LP) juga harus dihitung untuk menilai adanya obesitas sentral dan komorbid obesitas terutama pada IMT 25- 34,9 kg/m<sup>2</sup> (Sugondo, 2007).

IMT merupakan indikator yang paling sering digunakan serta praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Pengukuran ini merupakan langkah awal dalam menentukan derajat adipositas, dan dikatakan berkorelasi kuat dengan jumlah massa lemak tubuh. Untuk penelitian

epidemiologi digunakan IMT atau indeks *Quetelet* yaitu berat badan dalam kg dibagi tinggi badan dalam meter kuadrat ( $m^2$ ). Karena IMT menggunakan tinggi badan, maka pengukurannya harus dilakukan dengan teliti (Sugondo, 2007). Klasifikasi IMT yang direkomendasikan untuk digunakan adalah klasifikasi yang diadopsi dari *the National Institute of Health* (NIH) dan *World Health Organization* (WHO), yang tertera pada tabel 2.1 dibawah ini.

Tabel 2.1 Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT

Kategori	IMT ( $kg/m^2$ )
Berat badan kurang	< 18,5
Kisaran normal	18,5-24,9
Berat badan lebih	> 25
Pra-Obes	25,0-29,9
Obes Tingkat I	30,0-34,9
Obes Tingkat II	35,0-39,9
Obes Tingkat III	> 40,0

Sumber: WHO (2000).

Hingga saat ini masih terdapat perdebatan menentukan "cut-off" yang digunakan sebagai patokan batas obesitas pada populasi Asia. Beberapa negara seperti Jepang dan China sudah menggunakan batasan yang lebih rendah sebagai kriteria obesitas (Caterson, 2009).

### 2.3 Obesitas dan Sindroma Metabolik

Sindroma metabolik dikenal pertama kali sebagai sindroma X yang dikaitkan dengan resistensi insulin. Namun dalam perkembangannya, berkembang beberapa kriteria yang sebenarnya mempunyai tujuan yang sama yaitu mengenali sedini mungkin gejala gangguan metabolik sebelum seseorang jatuh dalam keadaan sakit. Beberapa kriteria sindroma metabolik adalah sebagai berikut:

- a) *World Health Organization* (WHO)-1999
- b) *European Group for the study of Insulin Resistance* (EGIR)-1999

c) *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP)-2001

d) *American College of Endocrinology* (ACE)-2003

e) *International Diabetes Federation* (IDF)-2005

Kriteria yang diajukan oleh NCEP-ATP III lebih banyak digunakan, karena antara lain lebih memudahkan seorang klinisi untuk mengidentifikasi seseorang dengan sindroma metabolik. Sindroma metabolik ditegakkan apabila seseorang memiliki sedikitnya tiga kriteria. *The American Heart Association and Natinal Heart, Lung, and Blood Institute*, pada tahun 2005 mempublikasikan kriteria diagnosis baru sindrom metabolik sesuai dengan kriteria dari NCEP-ATP III, namun dengan beberapa modifikasi. Kriteria sindroma metabolik sebagai berikut:

1. Peningkatan kadar trigliserid ( $> 150$  mg/dL)
2. Penurunan kadar kolesterol HDL ( $< 40$ mg/dL pada pria dan pada wanita  $< 50$ mg/dL)
3. Peningkatan tekanan darah ( $> 130/85$  mmHg)
4. Peningkatan kadar glukosa darah puasa ( $> 100$ mg/dL),

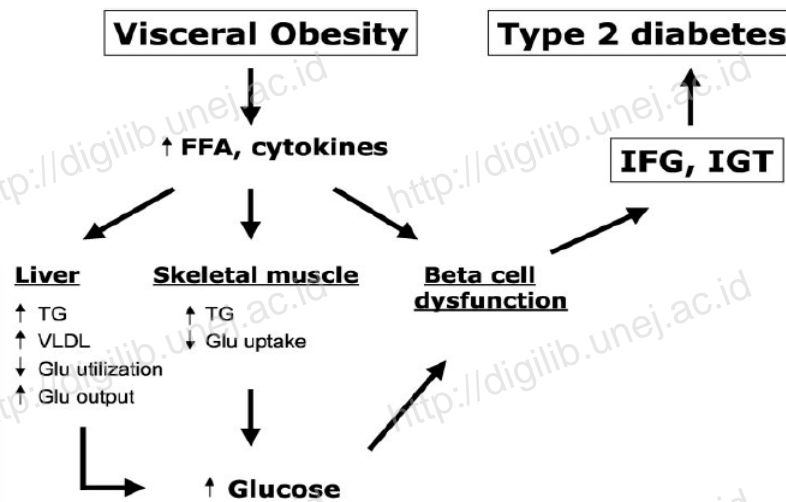
tanpa mengikutsertakan kriteria obesitas jika kriteria lainnya yang telah ada, sebab terdapat individu yang tidak obesitas, tetapi memiliki resistensi insulin dan faktor risiko metabolik, terutama pada individu yang memiliki kedua orang tua diabetes atau keluarga inti maupun tingkat kedua yang diabetes (Soegondo, 2005).

Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Sindrom Metabolik

Unsur Mets	WHO	NCEP ATP III	EGIR	ACE	IDF
<b>Hipertensi</b>	-Sedang dalam terapi hipertensi -TD >140/90mmHg.	-Pengobatan TD,atau -TD ≥130/85mmHg	- SBP ≥ 140 mmHg, Dan atau DBP ≥ 90 mmHg dan atau dalam pengobatan	- TD > 30/85 mmHg	- SBP≥130 atau DBP ≥ 85 atau dalam terapi.
<b>Dislipidemia</b>	-TG>150mg/dl -HDL-c<35mg/dl	-TG>150 mg/dl -HDL-c<40 mg/dl	-TG>180mg/dl -HDL-c <40g/dl	-TG >150mg/dl -HDL <40mg/dl	-TG >150mg/dl atau dlm terapi. -HDL-c <40mg/dl atau dalam terapi.
<b>Obesitas</b>	- IMT > 30 kg/m <sup>2</sup> - WHR : L > 90 cm W > 80 cm.	WC : L > 102 cm W > 88 cm	Waist girth L > 94 cm W ≥ 80 cm		obesitas sentral. L > 90 cm P > 80 cm.
<b>Gangguan Metabolisme Glukosa</b>	DM tipe 2 /IGT	- FPG > 110 mg/dl	- FBG ≥ 110 mg/dl	-FBG 110-125 mg/dl -2HPP 140-200 mg/dl	- FPG ≥ 100 mg/dl , atau DM Tipe 2
<b>Lain-lain Kriteria Diagnosis</b>	Mikroalbuminuria - DM2 /IGT & 2 kriteria - Jika KGD normal diperlukan 3 kriteria	- minimal 3 kriteria	Hiperinsulinemia - DM2/IGT & 2 kriteria - Jika KGD normal , 3 kriteria		- obesitas sentral + 2 kriteria.

Sumber: Soegondo (2005).

Satu hal yang perlu dicatat pada semua kriteria tersebut adalah bahwa obesitas (obesitas abdominal) merupakan salah satu parameter yang penting dalam menegakkan diagnosis sindroma metabolik. Bahkan pada kriteria sindroma metabolik dari IDF, obesitas abdominal merupakan parameter yang mutlak diperlukan (Soegondo, 2005).



Gambar 2.2 Patogenesis Intoleransi glukosa pada sukarelawan obesitas (Sumber: Bray, 2010).

Selanjutnya untuk memahami mekanisme terjadinya obesitas lebih lanjut perlu pemahaman yang lebih. Tidak sekedar hanya semata-mata ketidakseimbangan antara energi asupan dan energi pengeluaran, namun juga proses yang mendasarinya. Telah diketahui bahwa regulasi energi pada tubuh manusia diperankan oleh otak melalui sistem saraf yang mempengaruhi kerja hormon dan sinyal yang terkait pada asupan nutrisi (Schawart, 2005).

Hipotalamus merupakan pusat regulasi metabolisme energi. Selain pengaturan secara hormonal, hipotalamus dapat pula mengenali jenis makanan. Seperti yang ditemukan pada penelitian yaitu *long chain fatty acid-CoA* berperan dalam integrasi metabolisme karbohidrat dan lemak, yang terkait dengan *melacortin circuit* (Markus, 2005).

## 2.4 Pemilihan Terapi dan Indikasi Farmakologis Pada Obesitas.

Pilihan terapi pada populasi obesitas dibagi atas tiga tingkatan berdasarkan tingkatan IMT dan komorbiditas yang dijumpai pada penderita obesitas. Tingkatan tersebut adalah (Caterson, 2009):

### 1. Tingkatan (Grade) I

Pada tingkatan ini pasien masih dalam kategori pre-obesitas atau lingkaran pinggang yang mendekati batas obesitas sentral. Pada kondisi ini yang harus dicari lebih dulu adalah apakah terdapat komorbid yang dimiliki pasien tersebut. Yang dimaksud dengan komorbid adalah adanya penyakit komplikasi dari obesitas atau penyakit yang akan bertambah berat karena obesitas. Kondisi tersebut diantaranya adalah: hipertensi, diabetes, dislipidemia, penyakit jantung koroner, osteoarthritis, *sleep apneu* dan lain-lain. Manajemen yang dapat dilakukan berupa perubahan pola hidup, pengaturan makan serta aktifitas fisik. Hal ini harus dilakukan secara intensif yang bertujuan membuat berat badan menjadi normal kembali atau paling kurang tidak membuat pasien bertambah gemuk lagi.

### 2. Tingkatan II (*Intervention Grade*)

Kelompok populasi Eropa yang masuk ke tingkatan ini adalah kelompok dengan IMT 30-35 kg/m<sup>2</sup> atau IMT di atas 27 kg/m<sup>2</sup> dengan adanya komorbid atau lingkaran pinggang yang masuk kategori obesitas sentral. Pada populasi Asia yang masuk tingkatan ini adalah IMT > 27,5 kg/m<sup>2</sup> atau IMT 25-30 kg/m<sup>2</sup> dengan lingkaran pinggang obesitas sentral atau terdapat komorbid. Pada tingkatan ini penatalaksanaan perubahan pola hidup, pengaturan makan, aktifitas fisik serta farmakoterapi sudah harus diberikan.

### 3. Tingkatan III (*Agresive Intervention Grade*)

Kelompok populasi yang masuk pada tingkatan ini adalah IMT > 35 kg/m<sup>2</sup> dengan lingkaran pinggang obesitas sentral atau adanya komorbid pada populasi Eropa. Sedangkan pada populasi Asia IMT > 30 kg/m<sup>2</sup> dengan lingkaran pinggang obesitas sentral atau adanya komorbid. Pada tingkatan ini manajemen harus dilakukan lebih agresif.

## 2.5 Metformin Sebagai Farmakoterapi Obesitas

Sejak lama telah diketahui bahwa metformin sebagai golongan biguanide mempunyai efek menghambat produksi glukosa dihati, menurunkan absorpsi di saluran cerna dan meningkatkan sensitivitas insulin. Penelitian terbaik metformin pada pasien obesitas adalah penelitian *Diabetes Prevention Program* (DPP) yang menilai efek metformin dengan dosis 2 x 850 mg pada pasien dengan sindroma metabolik yang mendapatkan hasil adanya penurunan berat badan hingga 2,5% dan hasil ini bermakna dibandingkan dengan plasebo. Walaupun hasil ini jauh dari batasan yang diwajibkan FDA sebesar 5% penurunan berat badan minimal yang harus dihasilkan oleh terapi obesitas, tetapi pemberian metformin dikatakan sangat baik bagi pasien DM dengan obesitas karena disamping menurunkan berat badan juga dapat menurunkan resistensi insulin.

Dalam satu referensi dirangkumkan hasil beberapa studi penggunaan metformin pada penderita berat badan lebih dan obesitas seperti yang terdapat pada tabel berikut :



Tabel 2.3 Rangkuman Beberapa Penelitian Metformin pada Obesitas

Reference	Design	Duration (mo)	Baseline (kg/m <sup>2</sup> ) (kg)	BMI weight	Intervention	N	Weight/BMI Change from Baseline	Effects of metformin on Metabolic Parameters
Glueck (2001) <sup>24</sup>	OL	7	BMI>30	wt 117,3	Metformin 850 mg tid	31	Wt: -59 kg (p<0,0001 vs baseline)	Significant decreases in waist circumference (2,7cm) and insulin levels (7 µU/ml)
Gokoel (2002) <sup>33</sup>	RP	6	Metformin:	BMI 37,86; wt 96,76	Metformin 850 mg bid	50 F	Wt: -90 kg (p<0,0001 vs baseline); BMI -37,5 kg/m <sup>2</sup> (p<0,0001 vs baseline)	Weist circumference (9,35 cm), fasting blood glucose. TGs (21,71 mg/dl), SBP (5,91 mmHG), and DBP (5,3 mmHg) all decreased significantly; nonsignificant increase in HDL-C
			Orlistat:	BMI 35,31; wt 87,42	Orlistat 850 mg bid	50 F	Wt: -80 kg (p<0,0001 vs baseline); BMI -3,2 kg/m <sup>2</sup> (p<0,0001 vs baseline)	
			Sibutramine:	BMI 38,47; wt 95,88	Sibutramine 10 mg bid	50 F	Wt: -13,04kg (p<0,0001 vs baseline); BMI: -5,22 kg/m <sup>2</sup> (p<0,0001 vs baseline and all groups)	
Tankova (2003) <sup>32</sup>	OL	6	BMI 89,3	32,3; wt	Metformine 850 mg tid	26	Wt: -29 kg	Significant decreases in waist circumference (4,3 cm) and insulin (1236 mU/L); non-significant decrease in TGs and increase in HDL-C

Bersambung ke halaman selanjutnya

## Sambungan dari halaman 15

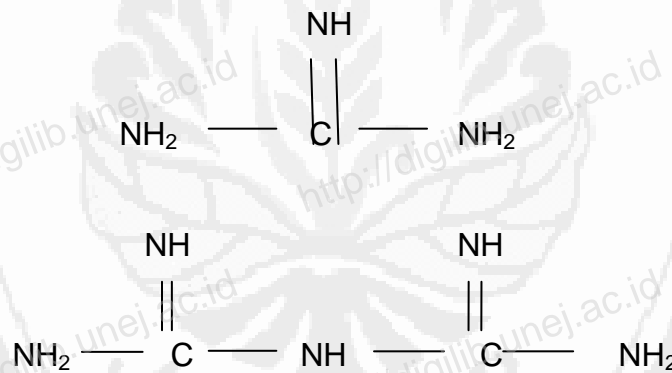
Sari (2004) <sup>34</sup>	RP	3	Orlistat: BMI 37,5; wt 92,1	Orlistat 120 mg tid	30	Wt: -6,1 kg (p<0,0001 vs baseline); BMI: -2,4 kg/m <sup>2</sup> (p<0,0001 vs baseline)	No significant change in SBP or DBP; significant decrease in glucose (4,5 mg/dl) and insulin levels (5,5 mIU/D); non significant increase in HDL-C and decrease in LDL-C and TGs
			Orlistat+metformin BMI 38,2; wt 94,9	Orlistat 120 mg tid+metformin 850 mg bid	27	Wt: -6,6 kg (p<0,0001 vs baseline); BMI: -2,7 kg/m <sup>2</sup> (p<0,0001 vs baseline)	
Dastjerd (2007) <sup>35</sup>	OL	6,8	Metformin+fluoxetine BMI 33,61; wt 83,74	Metformine 500 mg tid and fluoxetine 20 mg daly	66	Wt: -7,89 kg (p<0,0001 vs placebo) BMI: -3,43 kg/m <sup>2</sup> (p<0,0001 vs placebo)	Not evaluated
		,12	Placebo: BMI 35,54; wt 88,92	placebo	25	Wt: -0,48 kg; BMI: -0,11 kg/m <sup>2</sup>	

BMI= Body Mass Index; DBP= Diastolic Blood Pressure; HDL-C=High-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C= Low-Density Lipoprotein Cholesterol; OL= Open label; RP= Randomized Prospective; SBP= Systolic Blood Pressure; TCs= Triglycerides; wt=Weight  
Sumber: Desilet (2008).

Kesemua penelitian penggunaan metformin pada populasi obesitas yang termasuk pada tabel di atas menggunakan IMT > 30 kg/m<sup>2</sup> dan menggunakan klasifikasi obesitas menurut WHO (Desilet, 2008). Terdapat juga satu penelitian yang dilakukan di China yang menggunakan metformin pada populasi obesitas dan hipertensi dengan IMT ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>, dengan suatu kesimpulan adanya perbaikan antropometri dan profil kadar glukosa puasanya (Zhang, 2009).

Metformin biguanid (dimetil biguanid) adalah obat anti hiperglikemik oral yang banyak digunakan pada terapi NIDDM. Metformin menurunkan level gula darah dengan cara memperbaiki sensitivitas hepar dan jaringan perifer terhadap insulin tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Metformin tampaknya juga berpengaruh baik terhadap level lipid dan aktivitas fibrinolitik.

Metformin memiliki efikasi antihiperlikemik yang sama dengan sulfonilurea pada pasien NIDDM obese dan non obese. Berdasarkan data United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDS). Tetapi tidak seperti sulfonilurea dan insulin, metformin tidak meningkatkan berat badan. Penambahan metformin pada terapi antidiabet akan meningkatkan efikasi, jadi dapat berguna pada NIDDM yang tidak dapat dikontrol oleh sulfonilurea tunggal dan dapat menurunkan/meniadakan injeksi insulin setiap hari. ESO GIT yang reversibel pada terapi metformin dapat dikurangi dengan makan bersama makanan/ setelah makan, dosis rendah dan ditingkatkan sedikit-sedikit bila perlu. Efek samping asidosis laktat dapat dikurangi dengan pengawasan terhadap akumulasi obat/laktat didalam tubuh, metformin juga tidak menyebabkan hipoglikemik (Bray, 2010)



Gambar 2.3 Susunan Biokimia Guanide dan Biguanide



Gambar 2.4 Susunan biokimia metformin

Metformin juga dapat memperbaiki profil lipid plasma dan fibrinolitik yang berkaitan dengan NIDDM, sehingga ada kemungkinan efeknya terhadap penyakit kardiovaskular, karena tidak meningkatkan BB, maka metformin adalah obat *first line* pada terapi pasien obese dengan NIDDM (tetapi juga baik untuk terapi non obese). Metformin yang merupakan satu-satunya golongan biguanid yang pada saat ini banyak digunakan pada pasien DM tipe 2 dengan berat badan lebih dan gemuk. Obat ini mempunyai peran yang potensial dalam pengobatan sindrom resistensi insulin tanpa gangguan toleransi glukosa, termasuk untuk pasien dengan derajat resistensi insulin berat. Berbeda dengan golongan sulfonilurea, metformin menurunkan kadar glukosa darah tanpa merangsang pelepasan insulin endogen. Metformin tidak menurunkan kadar glukosa darah sampai dibawah kadar glukosa normal. Walaupun mekanisme kerja metformin masih sering diperdebatkan, agaknya jelas bahwa ia meningkatkan disposal glukosa secara langsung di jaringan perifer. Pada pasien DM gemuk dengan resistensi insulin, metformin menekan produksi basal glukosa hati, memperbaiki toleransi glukosa serta menurunkan kadar insulin, kadar kolesterol, kadar trigliserida dan asam lemak bebas plasma (Campbell, 2007).

Cara kerja metformin sangat kompleks dan multifaktorial, walaupun demikian hasil berbagai penelitian menunjukkan bahwa efek kerja utamanya ialah meningkatkan pemakaian glukosa di jaringan perifer sehingga menurunkan resistensi insulin. Beberapa penelitian lain telah mencoba menilai apakah metformin dapat memperbaiki parameter metabolik pada orang gemuk non DM dan pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa. Hasilnya menunjukkan bahwa tekanan darah, metabolisme glukosa dan lemak membaik secara nyata, meskipun tetap belum jelas

apakah pengobatan tersebut dapat mencegah progresifitas dari gangguan toleransi glukosa menjadi DM. Efek samping metformin yang sering dijumpai ialah gejala gastrointestinal, malabsorpsi vitamin B12 tidak terlalu sering, sedangkan asidosis laktat sangat jarang (Prawirohardjo, 1989).

## 2.6 Target Terapi Pada Obesitas

Banyak individu menilai keberhasilan terapi obesitas dengan menilai adanya penurunan berat badan dalam satuan kilogram (kg), tetapi lebih lanjut lagi ternyata lingkar pinggang termasuk penilaian yang juga sangat penting dalam menilai keberhasilan terapi dalam mencegah komplikasi obesitas (Caterson, 2006). Beberapa *guideline* juga menyarankan apabila tidak didapatkan penurunan sekitar 2 kg dalam empat minggu terapi, sebaiknya terapi suatu obat antiobesitas dihentikan dan diganti dengan obat dengan mekanisme yang berbeda karena bisa saja seorang pasien obesitas yang tidak respon dengan satu jenis obat akan respon dengan jenis obat lain (Neff, 2007).

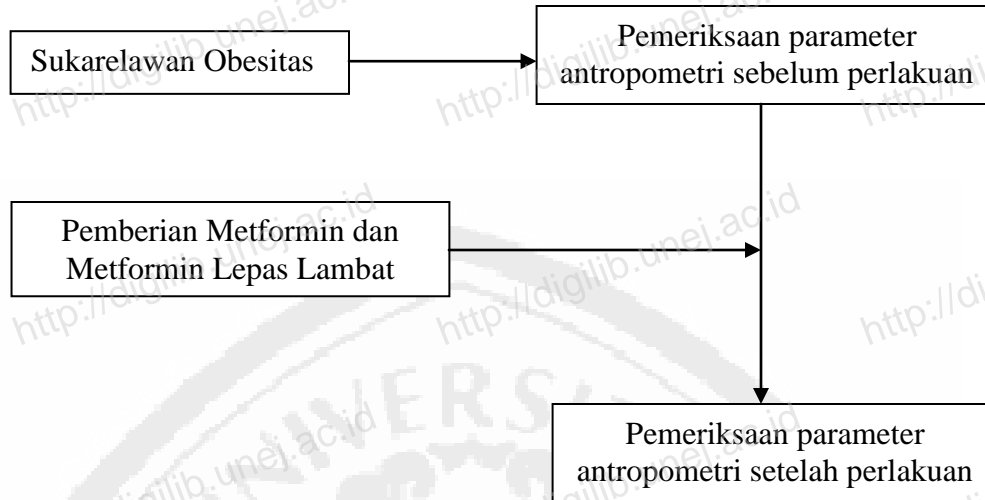
Dibawah ini akan tertera dalam table 2.4 patokan realistis target terapi manajemen pasien obesitas:

Tabel 2.4 Patokan Target Terapi Obesitas

Durasi	Penurunan Berat Badan (kg)	Penurunan Lingkar Pinggang (cm)
Jangka Pendek	1-4 kg/bulan	1-4 cm/bulan
Jangka Menengah	10 % dari BB awal	5 % sesudah 6 minggu
Jangka Panjang (1-5 tahun)	10-20 % dari BB awal	< 88 cm (Wanita) < 102 cm (Pria)

Sumber: Caterson (2006)

## 2.7 Kerangka Konseptual



## 2.8 Hipotesis

Berdasarkan perumusan masalah diatas, maka hipotesis dari penelitian ini sebagai berikut: metformin lepas lambat memberikan pengaruh penurunan parameter antropometri yang lebih baik daripada metformin pada sukarelawan obesitas usia muda.

## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah uji komparatif untuk membuktikan efektivitas metformin lepas lambat dibandingkan metformin dalam menurunkan berat badan sukarelawan obesitas usia muda. Penelitian ini dilaksanakan selama 4 minggu dengan variabel yang diteliti adalah berat badan, lingkaran pinggang, IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur.

### **3.2 Rancangan penelitian**

Rancangan penelitian yang digunakan metode *purposive sampling* (sampel bertujuan). Jumlah sampel sebanyak 16 orang yang dipilih sesuai kriteria. Kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapat metformin dan kelompok yang mendapat metformin lepas lambat.

### **3.3 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan dilaksanakan pada bulan April 2012. Selama 4 minggu waktu penelitian, dilakukan follow up sebanyak lima kali, yaitu pada minggu ke-0, minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-3 dan minggu ke-4.

### **3.4 Sampel Penelitian**

#### **3.4.1 Banyak Sampel Penelitian**

Pada penelitian ini digunakan sample sebanyak 16 orang sukarelawan obesitas yang berumur 18 - 30 tahun baik pria maupun wanita yang melakukan pemeriksaan kesehatan berkala lalu dibagi menjadi 2 kelompok secara berpasangan.

#### 3.4.2 Kriteria Penelitian Sampel

1. Subjek dengan usia antara 18 - 30 tahun baik pria maupun wanita.
2. Subjek yang menerima informasi serta memberikan persetujuan ikut serta dalam penelitian secara sukarela dan tertulis (*informed consent*) untuk menjalani pemeriksaan fisik/antropometri, laboratorium pada awal dan akhir penelitian.
3. Subjek dengan IMT  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> dan lingkar pinggang (LP)  $\geq 80$  cm untuk wanita dan  $\geq 90$  cm untuk pria.
4. Subjek tidak hipertensi ( $< 130/85$ mmHg)

#### 3.5 Identifikasi Variable

Variable bebas adalah metformin yang diberikan 2x1 selama 4 minggu. Sedangkan variabel terikat meliputi berat badan, lingkar pinggang, dan IMT sukarelawan obesitas usia muda yang mendapatkan metformin dan metformin lepas lambat.

#### 3.6 Definisi Operasional

1. Subjek penelitian: sukarelawan obesitas usia muda yang menjalani pemeriksaan kesehatan secara teratur di Laboratorium Farmakologi Universitas Jember selama periode penelitian dan sudah memberikan izin tertulisnya untuk mengikuti penelitian ini.
2. Usia: Usia berdasarkan hasil wawancara yang diperkuat dengan bukti kartu identitas sukarelawan obesitas usia muda dengan hasil satuan tahun.
3. Jenis Kelamin: Jenis kelamin berdasarkan hasil wawancara yang diperkuat dengan bukti kartu identitas sukarelawan obesitas usia muda dengan hasil pria atau wanita.
4. Obesitas: ditentukan menggunakan indeks massa tubuh (IMT) dan masuk ke dalam kategori obesitas menurut klasifikasi Asia Pasifik (IMT  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)



dan menggunakan parameter Lingkar Pinggang (LP) dengan ukuran > 90 cm untuk pria atau > 80 cm untuk wanita.

5. Penambahan Metformin dalam intervensi: Pemberian intervensi farmakologis dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok I menggunakan Metformin dengan dosis : 2 x 500 mg diminum setiap pagi dan sore hari masing-masing 1 tablet dan Kelompok II menggunakan Metformin Lepas Lambat dengan dosis : 2 x 500 mg diminum sekaligus 2 tablet/hari pada sore hari selama 4 minggu.
6. Tekanan darah: tekanan darah rata-rata yang diambil dari hasil dua kali pemeriksaan yang hasilnya dinyatakan dalam satuan mmHg.
7. Kadar Glukosa Darah: merupakan hasil pemeriksaan sampel darah pasien sebelum dan sesudah pemberian intervensi dengan metformin ataupun metformin lepas lambat yang menggambarkan kadar glukosa darah puasa dengan satuan miligram/desiliter (mg/dl).

### 3.7 Prosedur Penelitian

Pada semua pasien yang masuk dalam penelitian diminta memberikan persetujuan tertulis (*informed consent*), dan dilakukan pemeriksaan dan intervensi/perlakuan sebagai berikut :

1. Dilakukan anamnesis untuk mendapatkan data: usia, jenis kelamin, riwayat diabetes melitus, riwayat merokok, riwayat penyakit keluarga, riwayat hipertensi, stroke, penyakit jantung koroner serta pemeriksaan laboratorium sebelumnya.
2. Dilakukan pengukuran Tinggi Badan (TB) dalam satuan meter (m), berat badan (BB) dalam satuan Kilogram (kg) serta dilakukan penilaian Indeks Massa Tubuh (IMT) dalam satuan  $\text{kg/m}^2$ .
3. Dilakukan pengukuran tekanan darah dengan sphygmomanometer , dimana sebelumnya pasien diistirahatkan selama 5 menit. Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan diambil reratanya .

4. Dilakukan pengukuran lingkaran pinggang (LP) dengan posisi tegak tanpa alas kaki dengan jarak kedua tungkai 25-30 cm. Pengukuran dilakukan melingkar secara horizontal dari titik tengah antara puncak krista illiaca dan tepi bawah kosta terakhir pada axillaris media. Hasil pengukuran dinyatakan dengan satuan centimeter (cm).
5. Dilakukan pengambilan sampel darah untuk dilakukan pemeriksaan kadar gula darah puasa sebelum pemberian intervensi dengan metformin ataupun metformin lepas lambat dengan satuan miligram/desiliter (mg/dl).
6. Kemudian pada semua subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara berpasangan.
7. Pemberian intervensi farmakologis dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok I menggunakan Metformin dengan dosis : 2 x 500 mg diminum setiap pagi dan sore hari masing-masing 1 tablet selama 4 minggu dan Kelompok II menggunakan Metformin lepas lambat dengan dosis : 2 x 500 mg diminum sore hari sekaligus 2 tablet/hari selama 4 minggu.
8. Setelah menjalani intervensi dengan metformin atau metformin lepas lambat selama 4 minggu, dilakukan penilaian kembali berat badan, lingkaran pinggang, dan IMT.
9. Dilakukan analisis hasil ukur penelitian sebelum dan sesudah perlakuan dengan metode statistik yang sesuai.

#### **4.8 Analisa Data**

1. Untuk menampilkan data-data epidemiologi subjek penelitian digunakan tabulasi untuk menunjukkan gambaran deskriptif
2. Untuk menilai perbedaan/kesamaan parameter berat badan, lingkaran pinggang, dan IMT dengan perlakuan metformin atau metformin lepas lambat, sebelum perlakuan digunakan uji T- berpasangan pada hasil yang terdistribusi normal
3. Untuk menilai tingkat perbedaan berat badan, lingkaran pinggang, dan IMT sukarelawan diakhir penelitian antara kelompok yang mendapatkan metformin

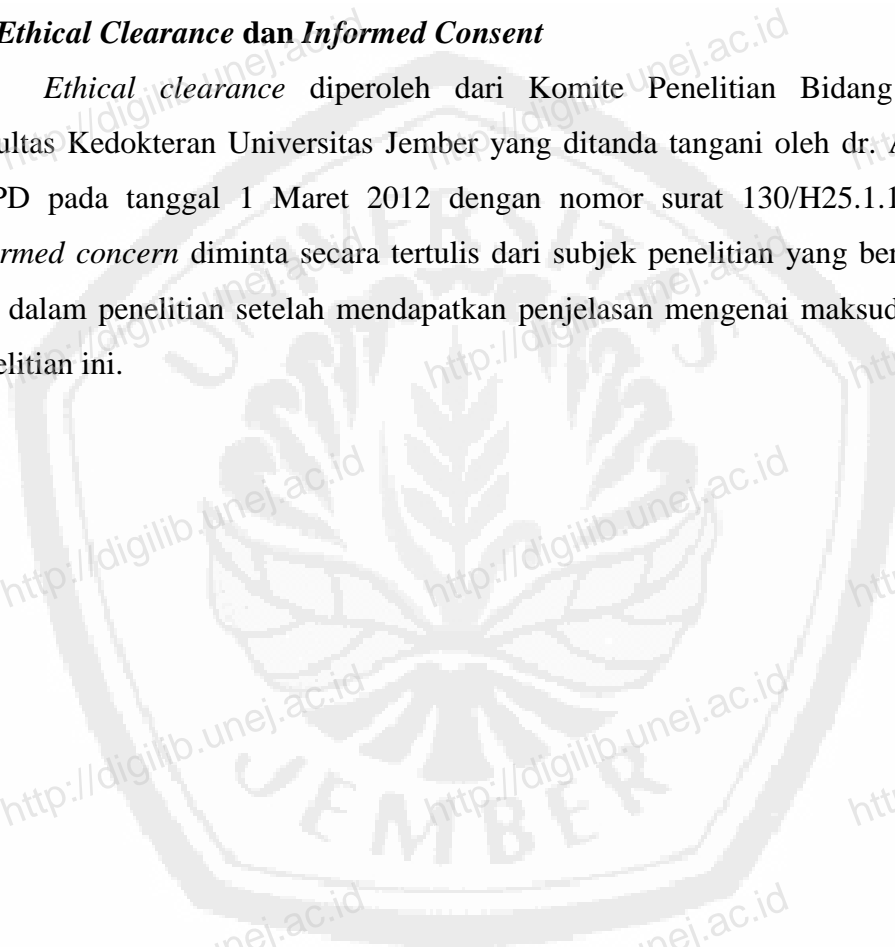
dengan kelompok yang mendapat metformin lepas lambat digunakan uji T-berpasangan pada pada hasil yang terdistribusi normal

4. Data diolah dan dianalisa dengan menggunakan program SPSS Version-19 dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ .

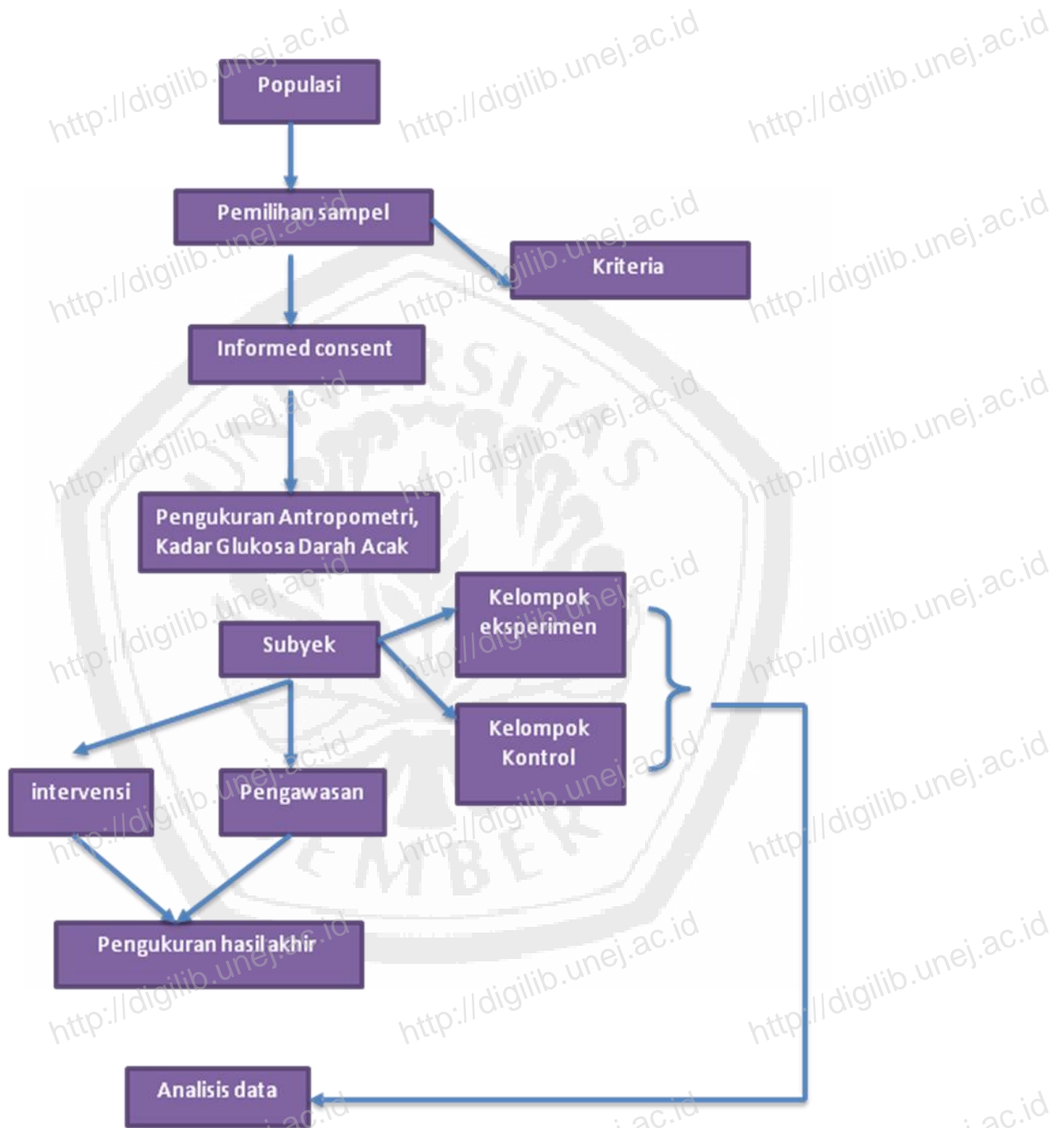
### **3.9 Ethical Clearance dan Informed Consent**

*Ethical clearance* diperoleh dari Komite Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang ditanda tangani oleh dr. Ali Santoso, Sp.PD pada tanggal 1 Maret 2012 dengan nomor surat 130/H25.1.11/KE/2012.

*Informed concern* diminta secara tertulis dari subjek penelitian yang bersedia untuk ikut dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian ini.



### 3.10 Alur Penelitian



## **BAB 4 HASIL PENELITIAN**

### **4.1 Karakteristik Dasar Populasi Penelitian**

Selama periode seleksi dan intervensi penelitian ini berlangsung dari tanggal 01 Februari hingga 31 Maret 2012, diperoleh sebanyak 16 sampel penelitian. Setelah dilakukan pemeriksaan penyaring yang meliputi: tinggi badan, berat badan, lingkar pinggang, dan kadar glukosa darah puasa. Dari 16 sampel yang diambil, terdapat 1 sampel yang tidak lolos kriteria sehingga sampel tersebut harus dikeluarkan dan diganti dengan sampel lain yang memenuhi kriteria.

Semua sampel tersebut dibagi kedalam dua kelompok secara acak sederhana. Kelompok pertama mendapatkan metformin dengan dosis 2 x 500 mg diminum setiap pagi dan sore hari masing-masing 1 tablet selama selama 4 minggu dan kelompok kedua mendapatkan metformin lepas lambat dengan dosis 2 x 500 mg diminum sore hari sekaligus 2 tablet/hari selama 4 minggu. Hingga akhir penelitian pada minggu ke 4, terdapat 16 sampel yang menyelesaikan penelitian hingga selesai. Efek samping muncul pada minggu pertama konsumsi metformin dan metformin lepas lambat. Yang terbanyak muncul adalah feces cail dan mual. Meskipun sebagian besar sukarelawan mengalami efek samping, efek samping tersebut tergolong ringan dan dapat ditoleransi oleh para sukarelawan, dengan bukti tidak terganggunya aktifitas sehari-hari.

Tabel 4.1 Data karakteristik dasar populasi penelitian

No	Parameter	Metformin	Metformin lepas lambat	t	Sig
1	Jumlah sample (n)	8	8		
2	Jenis Kelamin (n)				
	Pria	3	3		
	Wanita	5	5		
3	BB (kg)	78,75±12,95	80,13±10,87	-0,329	0,752
4	LP (cm)	97±10,35	99,38±6,78	-0,681	0,518
5	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	30,75± 3,5	30,80±3,93	-0,043	0,967
6	TD sis (mmHg)	118,75±6,41	117,5±4,63	0,552	0,598
7	TD dias (mmHg)	80±0	80±0		
8	∑ Kalori (kal)	1459,38±555,63	1217,25±440,98	1,125	0,298
9	Temperatur (°C)	36,34±0,15	36,19±0,24	1,305	0,233

Pada tabel tidak ada perbedaan nilai berat badan, pinggang, dan IMT secara nyata ( $P > 0,05$ ) antara kelompok metformin dan metformin lepas lambat. Dari kesemua parameter karakteristik dasar yang diperoleh dari 16 sampel penelitian tersebut, semua data memiliki sebaran data terdistribusi normal antara kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat, nilai  $p > 0,05$ . Kesemua data karakteristik tersebut tertera pada tabel 4.1 diatas.

#### 4.2 Hasil Penelitian

Dari kelompok metformin dilakukan pemeriksaan meliputi: BB dengan satuan kilogram (kg), LP dengan satuan centimeter (cm), dan IMT dengan satuan kg/m<sup>2</sup> pada sebelum (M-0) dan sesudah (M-4) perlakuan di dapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan berat badan, pinggang, IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur sebelum dan sesudah pemberian metformin

NO	Variabel	Sebelum (M-0)	Sesudah (M-4)	t	sig
1	BB	78,75±12,95	75,81±12,88	4,664	0,002
2	LP	97±10,35	89±8,42	6,310	0
3	IMT	30,75±3,51	29,60±3,68	4,501	0,003
4	TD sistole	118,75±6,41	120±0	-0,552	0,598
5	TD diastole	80±0	80±0		
6	∑ KAL	1459,38±555,63	1285,63±400,52	1,324	0,227
7	∑ TEMPERATUR	36,34±0,15	36,3±0,32	0,336	0,747

Pada tabel nampak perbedaan yang nyata pada berat badan, lingkaran pinggang dan IMT ( $p < 0,05$ ) antara sesudah dan sebelum perlakuan. Perbandingan nilai kelompok metformin antara minggu sebelum perlakuan dengan sesudah perlakuan, menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu variabel berat badan terjadi penurunan sebesar 3,73%, pada variabel lingkaran pinggang terjadi penurunan 8,25%, dan pada variabel IMT terjadi penurunan sebesar 3,72%.

Dari kelompok metformin lepas lambat juga dilakukan pemeriksaan meliputi: BB dengan satuan kilogram (kg), LP dengan satuan centimeter (cm), dan IMT dengan satuan  $\text{kg/m}^2$  pada sebelum (M-0) dan sesudah (M-4) perlakuan di dapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.3 Hasil pemeriksaan berat badan, pinggang, IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur sebelum dan sesudah pemberian metformin lepas lambat

No	Variable	Sebelum (M-0)	Sesudah (M-4)	t	sig
1	BB	80,13±10,87	76,06±10,80	9,076	0,000
2	LP	99,38±6,78	90,88±5,19	7,830	0,000
3	IMT	30,81±3,93	29,19±3,80	8,719	0,000
4	TD sistole	117,5±4,63	120±0	-1,528	0,170
5	TD diastole	80±0	80±0		
6	∑ KAL	1217,25±440,98	972,88±365,53	1,573	0,160
7	∑ TEMPERATUR	36,19±0,24	36,2±0,28	-0,091	0,930

Pada tabel nampak perbedaan yang nyata pada berat badan, lingkaran pinggang dan IMT ( $p < 0,05$ ) antara sesudah dan sebelum perlakuan, serta tidak terdapat perbedaan yang nyata pada tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur ( $p > 0,05$ ) antara sesudah dan sebelum perlakuan. Perbandingan nilai kelompok metformin lepas lambat antara minggu sebelum perlakuan dengan sesudah perlakuan, menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu variabel berat badan terjadi penurunan sebesar 5,07%, pada variabel lingkaran pinggang terjadi penurunan 8,55%, dan pada variabel IMT terjadi penurunan sebesar 5,25%.

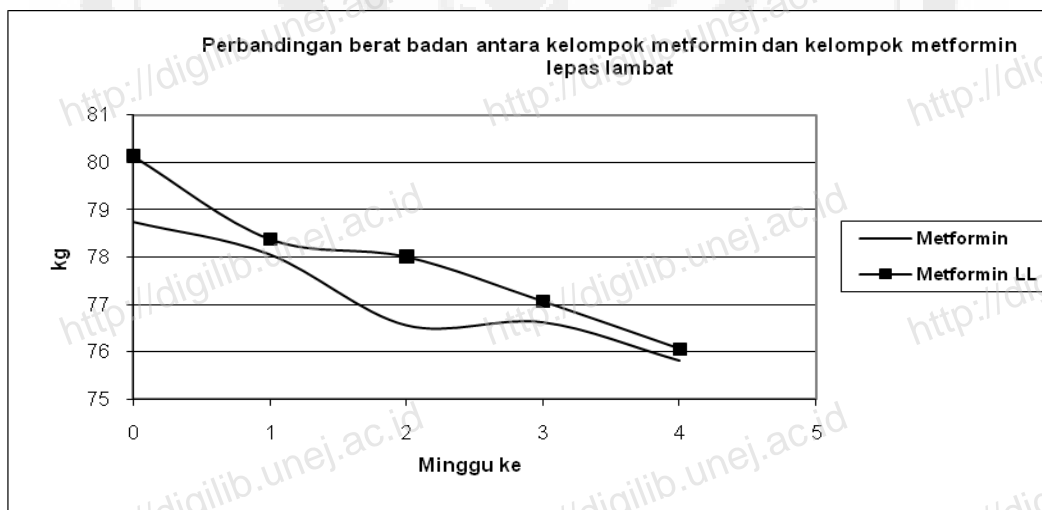


Tabel 4.4 Perubahan berat badan, lingkar pinggang, IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, jumlah asupan kalori dan temperatur pada kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat

No	Variabel	Kelompok metformin	Kelompok metformin lepas lambat	t	sig
1	$\Delta$ BB	2,94 $\pm$ 1,78	4,06 $\pm$ 1,27	-1,198	0,270
2	$\Delta$ LP	8 $\pm$ 3,59	8,5 $\pm$ 3,07	-0,310	0,766
3	$\Delta$ IMT	1,14 $\pm$ 0,72	1,63 $\pm$ 0,53	-1,229	0,259
4	$\Delta$ TD sistole	-1,25 $\pm$ 6,41	- 2,5 $\pm$ 4,63	0,552	0,598
5	$\Delta$ TD diastole	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0		
6	$\Delta\Sigma$ KAL	173,75 $\pm$ 371,24	244,38 $\pm$ 439,46	-0,330	0,751
7	$\Delta\Sigma$ TEMPERATUR	0,04 $\pm$ 0,32	0,01 $\pm$ 0,36	0,220	0,832

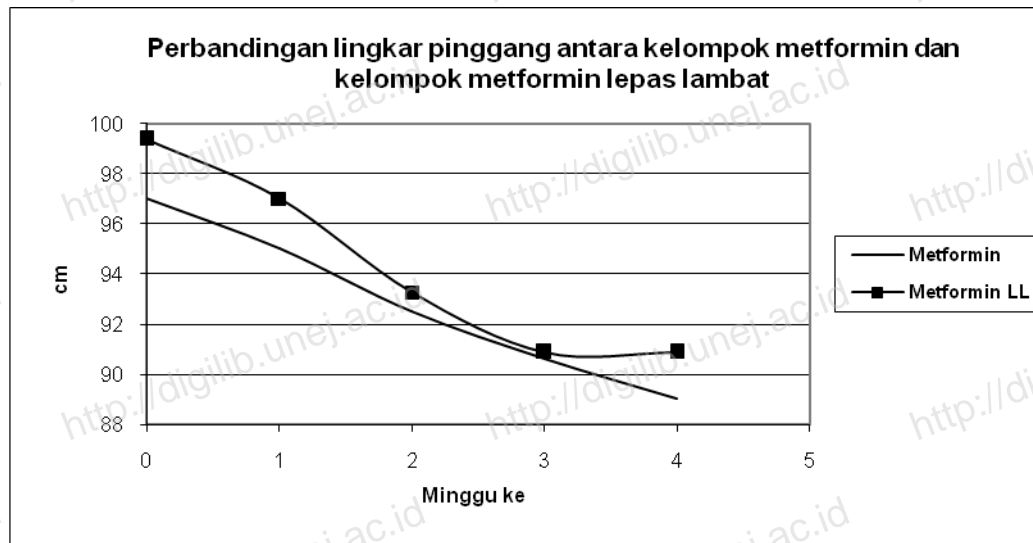
Tidak terdapat perbedaan ( $p > 0,05$ ) yang bermakna pada semua variabel antara kelompok metformin dan kelompok yang metformin lepas lambat

Berikut adalah gambar-gambar perbandingan masing-masing variabel antara kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat:



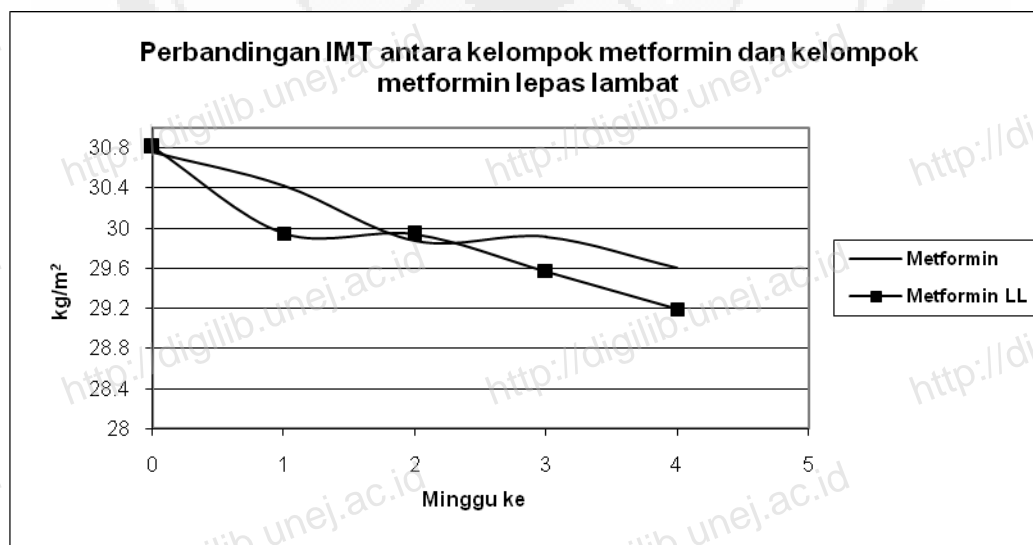
Gambar 4.1 Perubahan berat badan antara kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat

Pada gambar 4.1 menunjukkan penurunan berat badan pada kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat selama 4 minggu. Uji statistik untuk membandingkan penurunan diantara kedua kelompok menunjukkan hasil yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



Gambar 4.2 Perubahan lingkaran pinggang antara kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat

Pada gambar 4.2 menunjukkan penurunan lingkaran pinggang pada kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat selama 4 minggu. Uji statistik untuk membandingkan penurunan diantara kedua kelompok menunjukkan hasil yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



Gambar 4.3 Perubahan IMT (Index Massa Tubuh) antara kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat

Pada gambar 4.3 menunjukkan penurunan IMT pada kelompok metformin dan kelompok metformin lepas lambat selama 4 minggu. Uji statistik untuk membandingkan penurunan diantara kedua kelompok menunjukkan hasil yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

### 4.3 Pembahasan

Obesitas sentral merupakan tampilan terjadinya resistensi insulin (RI) yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (disglikemia), berupa peningkatan kadar glukosa darah puasa terganggu (GDPT), toleransi gula darah terganggu (TGDT) maupun diabetes mellitus (DM) (Alrasyid, 2007). Kadar asam lemak bebas (ALB) yang tinggi merupakan produksi jaringan lemak (*adipose tissue*) pada kondisi obesitas yang diduga berperan terhadap terjadinya RI. Tingginya ALB didalam plasma akan membuat ALB masuk kedalam otot dan menghambat asupan glukosa di otot. ALB juga masuk kedalam sel hati dan memacu terjadinya proses glukoneogenesis dalam sel hati. Kedua mekanisme yang terjadi pada obesitas inilah yang juga mendasari terjadi RI pada obesitas sehingga menyebabkan terjadinya disglikemia dan dislipidemia berupa peningkatan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dan penurunan kadar HDL (Syahbuddin, 2007).

Survey epidemiologi dan promosi kesehatan di masyarakat biasanya menggunakan ukuran IMT sebagai indikator dalam menentukan obesitas secara menyeluruh. Disamping itu dilakukan juga pengukuran lingkaran pinggang (LP) untuk menilai akumulasi lemak abdominal sekaligus juga sebagai indikator obesitas sentral (Alrasyid, 2007).

Beberapa penelitian serupa yang telah dilakukan sebelumnya untuk melihat pengaruh pola hidup medik dengan metformin terhadap beberapa parameter kardiometabolik dan antropometri mendapatkan adanya hasil yang positif (Manaf, 2008). Penelitian yang paling terkenal adalah *Diabetes Prevention Programs (DPP) study* pada tahun 2002 yang mendapatkan adanya penurunan berat badan 5-7% dan menurunkan risiko diabetes sebesar 58% setelah melakukan pengaturan makan dan

aktivitas fisik yang sedang (*moderate*) selama 12 minggu pada pasien prediabetes. Penelitian *DPP* juga mendapatkan hasil bahwa kelompok dengan pola hidup medik selama 12 minggu mendapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan penggunaan metformin yang hanya mendapatkan penurunan berat badan 2,5%. Penelitian lain adalah *Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) study* pada tahun 2006 yang menilai efek pola hidup medik dengan metformin terhadap populasi Asia India yang mempunyai resiko diabetes. Penelitian ini pada akhirnya mendapatkan adanya perbaikan resiko diabetes sebesar 26,4% pada kelompok dengan pola hidup medik dan 28,2% pada kelompok yang menambahkan dengan metformin (Ramachandran, 2006).

Dua penelitian serupa yang pernah dilakukan di Indonesia juga mendapatkan hasil yang hampir sama. Penelitian pertama adalah penelitian yang dilakukan oleh Harun Alrasyid di Medan pada tahun 2005 yang mendapatkan adanya perbaikan antropometri berat badan sekitar 6% setelah melakukan pola hidup medik selama 12 minggu pada pasien obesitas (Alrasyid, 2007). Penelitian kedua adalah penelitian Asman Manaf, dkk di Padang pada tahun 2008 yang mendapatkan adanya perbaikan parameter antropometri, kadar glukosa darah, profil lipid dan adiponektin setelah melakukan pola hidup medik dan penambahan metformin selama 12 minggu (Manaf, 2008).

Penelitian ini mendapatkan hasil adanya perbaikan beberapa variabel yaitu berat badan, lingkaran pinggang, dan IMT yang lebih besar pada kelompok yang mendapatkan metformin lepas lambat dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan metformin, meskipun secara uji statistik kurang bermakna karena lama penelitian hanya 4 minggu sehingga hasil yang dicapai belum maksimal meskipun sudah menunjukkan perubahan. Pada kelompok yang mendapat metformin mengalami penurunan berat badan 3,73%, penurunan lingkaran pinggang 8,25%, dan IMT terjadi penurunan sebesar 3,72%. Sedangkan pada kelompok yang mendapat metformin lepas lambat mendapatkan hasil yang lebih baik. Adapun perbaikan yang didapat pada kelompok yang menggunakan metformin lepas lambat adalah penurunan

berat badan sebesar 5,07%, penurunan lingkaran pinggang 8,55%, dan penurunan IMT sebesar 5,25% dan bermakna secara statistik. Hasil ini terlihat berbeda dibandingkan dengan hasil *DPP study* atau *IDPP study*. Bahkan hasil ini melewati batasan yang ditetapkan oleh *United State Food Drugs Administration* (US FDA) yang membatasi efikasi penurunan berat badan di atas 5% pada suatu terapi anti obesitas setelah digunakan selama 12 minggu (Bray, 2010). Kondisi ini menjadi bukti yang positif bahwa metformin lepas lambat mempunyai efek menurunkan berat badan yang sama efektifnya dengan metformin pada pasien obesitas non diabetes.

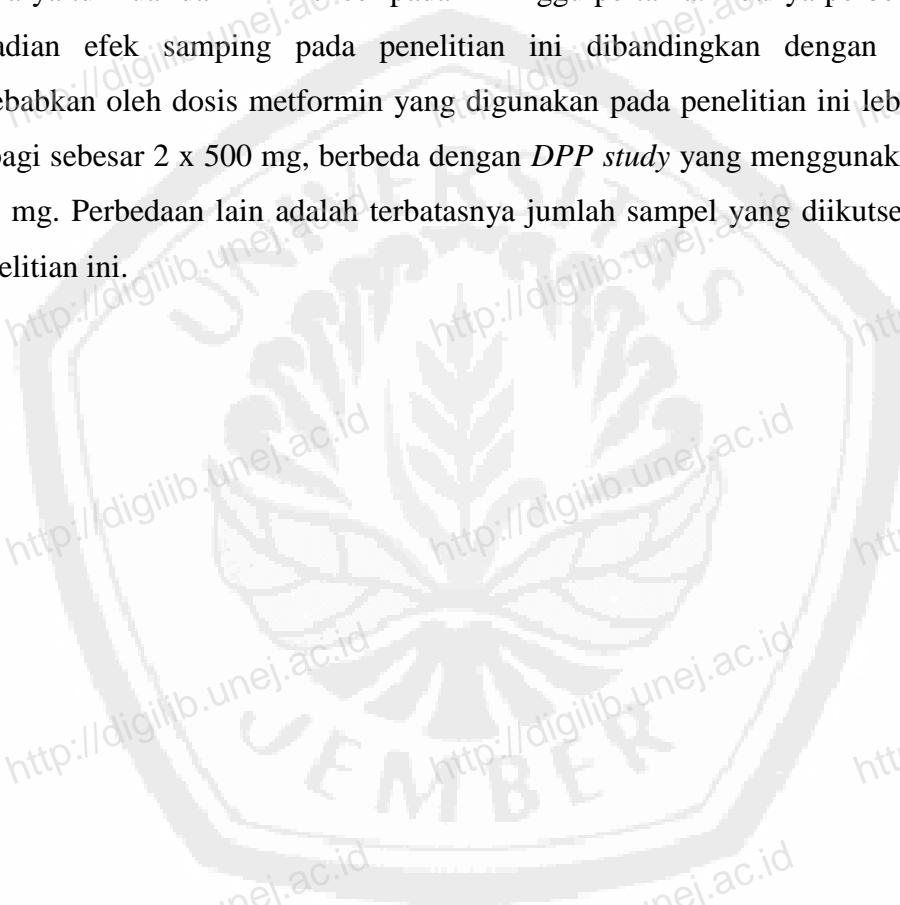
Beberapa hal yang membedakan hasil penelitian ini dengan penelitian serupa yang dilakukan sebelumnya adalah: a) populasi penelitian yang diikuti pada penelitian ini mayoritas tanpa toleransi glukosa terganggu (TGT) dan tanpa kadar glukosa darah puasa terganggu (KGDPT), b) usia populasi penelitian ini yang relatif lebih muda sehingga memiliki metabolisme basal yang lebih besar, c) batasan IMT yang digunakan pada penelitian ini adalah batasan obesitas Asia Pasifik ( $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) dan lebih rendah batasannya dengan batasan DPP study yang menggunakan batasan obesitas menurut WHO ( $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), d) masih terbatasnya sampel pada penelitian ini dibandingkan penelitian sebelumnya.

Sedangkan terjadinya peningkatan perbaikan berat badan, lingkaran pinggang dan IMT pada populasi yang menggunakan metformin lepas lambat pada penelitian ini, menjadi dukungan baru yang kuat terhadap penelitian yang menilai penggunaan metformin pada pasien obesitas tanpa diabetes yang telah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini didapatkan efek yang positif dari metformin dan metformin lepas lambat terhadap kondisi vaskuler. Hasil penelitian yang mendukung penelitian ini adalah penelitian Abubakar di Nigeria pada tahun 2009 yang mendapatkan hasil tidak terdapatnya korelasi pasti antara penurunan tekanan darah dengan penurunan berat badan (Abubakar, 2009). Efek positif metformin yang dapat memperbaiki vaskuler dan tekanan darah pada pola hidup medik adalah adanya efek memperbaiki fungsi endotel, hemostasis, inflamasi vaskuler dan stress oksidatif (Decroli, 2008) (Chan, 2007).

Sama seperti *DPP study* dan *IDPP study* yang mendapatkan adanya perbaikan yang bermakna terhadap parameter kadar glukosa darah setelah melakukan pola hidup medik dengan atau tanpa metformin (DPPRG, 2002). Pada penelitian ini terjadi perbaikan kadar glukosa darah puasa pada kelompok metformin sebesar 1,53% dan pada kelompok metformin lepas lambat sebesar 3,52%, kondisi ini tidak bermakna secara statistik. Adanya perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dikarenakan oleh kadar glukosa darah populasi penelitian ini masuk kedalam kategori normal, disamping alasan lain berupa terbatasnya jumlah sampel pada penelitian ini. Sedangkan terdapatnya perbedaan hasil kadar glukosa darah puasa yang lebih baik dikarenakan adanya efek metformin yang positif terhadap metabolime glukosa yang terjadi di otot dan hati. Metformin dikatakan akan meningkatkan aktivasi AMPK (*AMP-activated Protein Kinase*) di hati yang nantinya akan menghambat proses glukoneogenesis sehingga pelepasan glukosa oleh hati akan berkurang. Kondisi inilah yang membuat adanya perbaikan yang bermakna pada kadar glukosa darah puasa. Sedangkan efek metformin di otot adalah meningkatkan aktivasi AMPK di otot dan translokasi GLUT-4 sehingga uptake glukosa di otot akan meningkat dan pada akhirnya dapat memperbaiki kadar glukosa darah post prandial. Selain itu menurut beberapa penelitian penggunaan metformin akan meningkatkan *hepatic insulin extraction* (HIE) yang diduga memperbaiki pelepasan glukosa di hati pada populasi dengan kadar glukosa darah puasa normal tanpa menimbulkan adanya hipoglikemia (Campbell, 2007).

Pada *DPP study* dijumpai adanya efek samping berupa keluhan saluran cerna pada 77,8% kelompok yang menggunakan metformin dan 30,7% kelompok yang menggunakan plasebo (DPPRG, 2002). Suatu penelitian meta-analisis yang dilakukan Desilet pada tahun 2008, mendapatkan adanya efek samping yang kecil pada kelompok metformin dan relatif sama dengan kelompok plasebo. Penelitian Desilet ini juga mendapat hasil bahwa efek samping pada penggunaan metformin akan lebih sering dijumpai pada kelompok yang menggunakan metformin dengan dosis besar dibandingkan dengan dosis kecil dan terbagi (Desilet, 2008).

Adapun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek samping yang dialami kelompok metformin dan metformin lepas lambat relatif ringan dan masih dapat ditoleransi oleh para sukarelawan sehingga tidak mengganggu aktivitas sehari-hari. Efek samping dijumpai sebanyak 75% pada kelompok metformin dan 87% pada kelompok metformin lepas lambat, yang sebagian besar berupa efek samping saluran cerna yaitu mual dan BAB encer pada 1 minggu pertama. Adanya perbedaan jumlah kejadian efek samping pada penelitian ini dibandingkan dengan *DPP study* disebabkan oleh dosis metformin yang digunakan pada penelitian ini lebih kecil dan terbagi sebesar 2 x 500 mg, berbeda dengan *DPP study* yang menggunakan dosis 2 x 850 mg. Perbedaan lain adalah terbatasnya jumlah sampel yang diikutsertakan pada penelitian ini.



## **BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

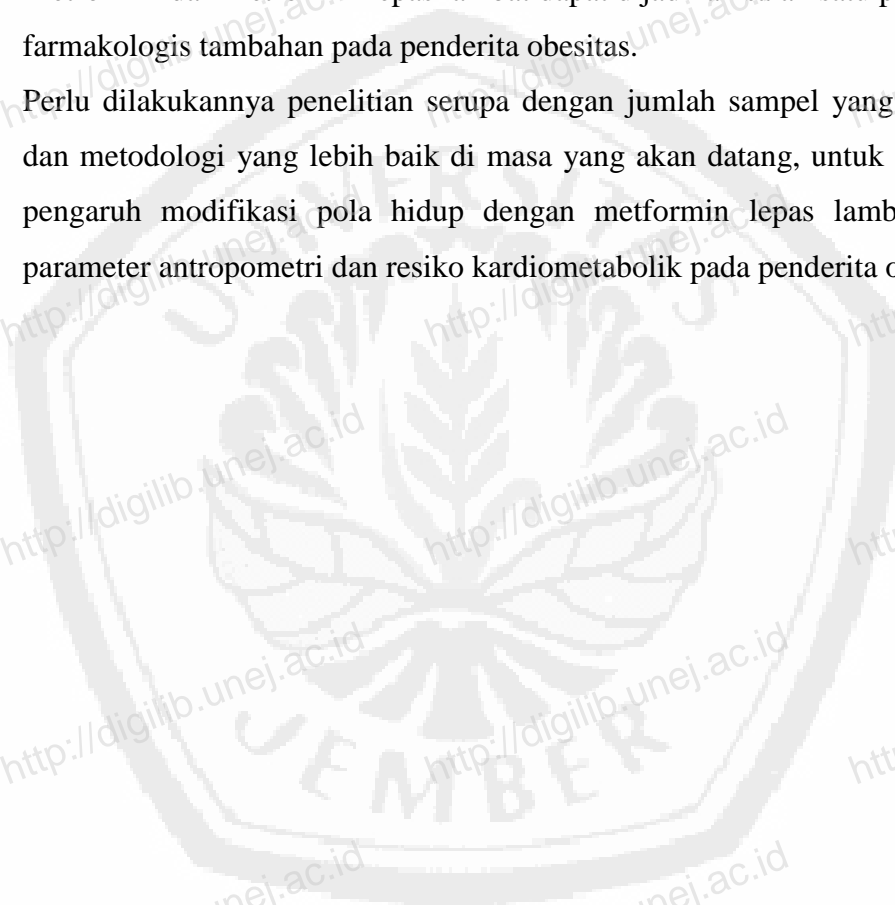
Dari hasil yang ditemukan pada penelitian ini dan pembahasannya dapat diajukan kesimpulan sebagai berikut :

1. Didapatkan adanya penurunan parameter antropometri setelah pemberian metformin dan metformin lepas lambat selama 4 minggu.
2. Tidak didapatkan perbedaan penurunan berat badan yang nyata antara pemberian metformin dan metformin lepas lambat.
3. Didapatkan perbedaan penurunan berat badan yang nyata antara sebelum dan sesudah diberikan metformin.
4. Didapatkan perbedaan penurunan berat badan yang nyata antara sebelum dan sesudah diberikan metformin lepas lambat.
5. Tidak didapatkan perbedaan penurunan lingkar pinggang yang nyata antara pemberian metformin dan metformin lepas lambat.
6. Didapatkan perbedaan penurunan lingkar pinggang yang nyata antara sebelum dan sesudah diberikan metformin.
7. Didapatkan perbedaan penurunan lingkar pinggang yang nyata antara sebelum dan sesudah diberikan metformin lepas lambat.
8. Tidak didapatkan perbedaan penurunan IMT yang nyata antara pemberian metformin dan metformin lepas lambat.
9. Didapatkan perbedaan penurunan IMT yang nyata antara sebelum dan sesudah diberikan metformin.
10. Didapatkan perbedaan penurunan IMT yang nyata antara sebelum dan sesudah diberikan metformin lepas lambat.



## 5.2. SARAN

1. Pada penderita obesitas non diabetes sebaiknya dilakukan segera pola hidup medik secara benar untuk mendapatkan perbaikan parameter antropometri, tekanan darah dan resiko kardiometabolik yang pada akhirnya dapat memperkecil resiko diabetes dan penyakit kardiovaskular.
2. Metformin dan metformin lepas lambat dapat dijadikan salah satu pilihan terapi farmakologis tambahan pada penderita obesitas.
3. Perlu dilakukannya penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar dan metodologi yang lebih baik di masa yang akan datang, untuk memastikan pengaruh modifikasi pola hidup dengan metformin lepas lambat terhadap parameter antropometri dan resiko kardiometabolik pada penderita obesitas.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, A., Mabrouk M.A., & Gerie Ab. 2009. et.al. Relation of Body Mass Index with Lipid Profile and Blood Pressure in Healthy Female of Lowereconomy Group in Kaduna Northern Nigeria. *Asian Journal of Medical Sciences*; 1(3): 94-6.
- Alonso, M. A. & Leone, A. P. 2007. The Right Brain Hypothesis for Obesity. *JAMA*; 297: 1819-22.
- Alrasyid, H. 2007. Pengaruh Modifikasi Diet Rendah Kalori Terhadap Berat Badan dan Lingkar Pinggang Wanita Obesitas Dewasa. *Majalah Kedokteran Nusantara. The Journal of Medical School University of Sumatera Utara*. Medan; 40; 4: 267-73.
- Bray, G. A. 2010. Drugs Used Clinically to Reduce Body Weight. *Clinical Obesity in Adult and Children*. Kopelmen PG, et.al (eds). Blackwell Publishing; 3: 327-38.
- Caterson, I. D. 2009. Medical Management of Obesity and Its Complications. *Ann Acad Med Singapore*; 38: 22-8.
- Chan, J. C. N. & Davidson J. A. 2007. Mechanisms of Vascular Protection with Metformin. *Metformin The Gold Standart. A Scientific Handbook*. Bailey Cj, et.al (eds). Wiley Ltd USA; 135-52.
- Campbell, I. W. & Ritz, P. 2007. Insight Into the Effect of Metformin on the Lipid Profile. *Metformin The Gold Standart. A Scientific Handbook*. Bailey Cj, et.al (eds). Wiley Ltd USA; 101-14.
- Decroli, E. 2008. Adiponektin : Penatalaksanaan Hipertensi pada Diabetes. *Naskah lengkap pertemuan Ilmiah berkala IX Ilmu Penyakit Dalam*. Padang : Bagian IPD FK Unand : 81-9.
- Desilet, R. A., Karki, S. D., & Dunican, K.C. 2008. Role of Metformin for Weight Management in Patients without Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annual of Pharmacotherapy*; 42: 817-27.

- Diabetes Prevention Programs Research Group. 2002. Reduction Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *NEJM*; 346; 6: 393-403.
- Dullo, A. G. 2010. Energy Balance and Energy Homeostasis. *Clinical Obesity in Adult and Children*. Kopelman PG, et.al (eds). Blackwell Publishing; 3: 67-81.
- Manaf, A. 2007. The Role of Adiponectin in Blood Glucose Regulation. *Naskah Lengkap Forum Diabetes Nasional 4*. Padang : PB PERKENI & PERKENI Cab.Padang: 132-33.
- Markus, A. 2007. Neurobiology of Obesity. *Nat Neurosci*; 5: 551
- Neff, L. M., Aronne & L. J. 2007. Pharmacotherapy For Obesity. *Current Artherosclerosis Report* ; 9: 452-62.
- Ramachandran, A., Shenelata, C., & Mary, S. 2006. et.al. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows that Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* ; 49: 289-97.
- Schwartz, M. W. & Porte, J. R. 2005. Diabetes, Obesity, and the brain. *Science*; 307(5708): 375-9.
- Soegondo, S. 2005. Obesitas pada Sindroma Metabolik : Penyebab atau Akibat. *Naskah lengkap PIT Penyakit Dalam FKUI*. Balai Penerbit Departemen penyakit dalam FKUI ; Jakarta: 83-6.
- Sugondo, S. 2007. Obesitas. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 4; 3: 1919-25.
- Syahbuddin, S. 2007. Resistensi Insulin dan Implikasinya. *Naskah Lengkap Forum Diabetes Nasional 4*. Padang : PB PERKENI & PERKENI cab.Padang ; 1-11.
- World Health Organization. 2000. *Obesity Technical Report Serries 894*. Geneva.
- Zhang, J. L., Zheng, X., & Zou, D. J. 2009. et.al. Effect of Metformin on Weight Gain During Antihypertensive Treatment with a Beta Blocker in Chinese patients. *Hypertension*; 23: 4: 236-42.

## LAMPIRAN

### **A. PENJELASAN MENGENAI PENELITIAN MANFAAT PEMBERIAN METFORMIN LEPAS LAMBAT TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN BERAT BADAN PADA SUKARELAWAN OBESITAS USIA MUDA**

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Lucky Tiya, 082010101032) sedang melakukan penelitian untuk mengetahui manfaat pemberian metformin lepas lambat terhadap kadar glukosa darah dan berat badan pada sukarelawan obesitas usia muda. Setelah melakukan pencarian, peneliti belum menemukan penelitian mengenai hal tersebut. Penelitian ini melibatkan 16 sukarelawan baik pria maupun wanita berusia antara 18 – 30 tahun.

Anda termasuk masyarakat umum yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini, oleh karena itu peneliti meminta Anda untuk menjadi sukarelawan dalam penelitian yang akan dilakukan. Bila anda bersedia ikut serta dalam penelitian ini, anda akan diminta mengisi informed consent dan menjawab beberapa pertanyaan penelitian tentang riwayat kesehatan saluran pencernaan dan ginjal, kemudian mengikuti prosedur penelitian ini.

Anda bebas menolak ikut dalam penelitian ini. Bila anda telah memutuskan untuk ikut, anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat. Bila anda tidak mengikuti instruksi yang diberikan oleh peneliti, anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini. Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain menghubungkannya dengan anda.

Anda akan diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu anda membutuhkan penjelasan, anda dapat menghubungi Lucky Tiya, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada nomor 085746889232.

**Formulir Persetujuan  
(INFORMED CONSENT)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :  
Usia :  
Fakultas :  
Angkatan/ NIM :  
Alamat :  
No. telp /Hp :

Menyatakan bersedia untuk menjadi subyek penelitian dari :

Nama : Lucky Tiya  
Angkatan/ NIM : 2008/ 082010101032  
Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Dengan judul penelitian “PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN DAN METFORMIN LEPAS LAMBAT TERHADAP PARAMETER ANTROPOMETRI PADA SUKARELAWAN OBESITAS USIA MUDA”.

Semua penjelasan telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya mengerti bahwa bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari Lucky Tiya.

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

Saksi

( \_\_\_\_\_ )

Jember,.....

Subyek

( \_\_\_\_\_ )

## B. DATA DASAR KELOMPOK METFORMIN

### Minggu ke-0

N0	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	171	78	0	26.71	0	95	0	103	110	0	80	0
2	Sukarelawan 2	147	64	0	29.63	0	91	0	109	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	81	0	33.75	0	99	0	104	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	170	105	0	36.33	0	118	0	109	130	0	80	0
5	Sukarelawan 5	163	86	0	32.45	0	101	0	91	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	66	0	25.78	0	83	0	113	110	0	80	0
7	Sukarelawan 7	158	78	0	31.32	0	99	0	117	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	155	72	0	30	0	90	0	107	120	0	80	0
rata2		159.88	78.75	0	30.75	0	97	0	106.63	118.75	0	80	0
SD		8.04	12.95	0	3.51	0	10.35	0	7.78	6.41	0	0	0

N0	Nama	$\Sigma$ kal	$\Delta$ kalori	Temperature	$\Delta$ Temperature	KET
1	Sukarelawan 1	902	0	36.5	0	
2	Sukarelawan 2	2207	0	36.3	0	
3	Sukarelawan 3	1894	0	36.2	0	
4	Sukarelawan 4	2080	0	36.6	0	
5	Sukarelawan 5	1442	0	36.2	0	
6	Sukarelawan 6	764	0	36.4	0	
7	Sukarelawan 7	1407	0	36.2	0	
8	Sukarelawan 8	979	0	36.3	0	
rata2		1459.38	0	36.34	0	
SD		555.63	0	0.15	0	

## Minggu ke-1

N0	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	171	78	0	26.71	0	92	3	97	120	-10	80	0
2	Sukarelawan 2	147	62.5	1.5	28.93	0.7	91	0	112	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	82	-1	34.17	-0.42	98	1	107	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	170	105	0	36.33	0	117	1	103	120	10	80	0
5	Sukarelawan 5	163	85	1	31.95	0.5	99	2	101	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	66	0	25.78	0	82	1	101	120	-10	80	0
7	Sukarelawan 7	158	79	-1	31.6	-0.28	97	2	117	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	155	67	5	27.92	2.08	84	6	101	120	0	80	0
rata2		159.88	78.06	0.69	30.42	0.32	95	2	104.88	120	-1.25	80	0
SD		8.043	13.63	1.94	3.71	0.80	10.88	1.85	6.69	0	6.41	0	0

N0	NAMA	$\Sigma$ kal	$\Delta$ kalori	Temperature	$\Delta$ Temperature	KET
1	Sukarelawan 1	480	422	36.6	-0.1	Diare
2	Sukarelawan 2	2649	-442	36.4	-0.1	Diare
3	Sukarelawan 3	1062	832	36.3	-0.1	Diare
4	Sukarelawan 4	1363	717	36	0.6	Diare
5	Sukarelawan 5	1380	62	36	0.2	Diare
6	Sukarelawan 6	1187	-423	36.3	0.1	Diare
7	Sukarelawan 7	1036	371	36.3	-0.1	Diare
8	Sukarelawan 8	1097	-118	36	0.3	Diare
rata2		1281.75	177.63	36.24	0.1	
SD		618.78	487.22	0.22	0.26	

## Minggu ke-2

N0	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	171	76	2	26.03	0.68	91	4	107	120	10	80	0
2	Sukarelawan 2	147	62.5	1.5	28.93	0.7	88	3	101	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	83	-2	34.58	-0.83	103	-4	106	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	170	101	4	34.95	1.38	106	12	98	120	-10	80	0
5	Sukarelawan 5	163	84	2	31.58	0.87	97	4	103	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	64	2	25	0.78	78	5	103	110	0	80	0
7	Sukarelawan 7	158	77	1	30.8	0.52	93	6	101	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	155	65	7	27.08	2.92	84	6	106	120	0	80	0
rata2		159.88	76.56	2.19	29.87	0.88	92.5	4.5	103.13	118.75	0	80	0
SD		8.0434	13.00	2.56	3.76	1.04	9.40	4.41	3.09	3.54	5	0	0

N0	NAMA	$\Sigma$ kal	$\Delta$ kalori	Temperature	$\Delta$ Temperature	KET
1	Sukarelawan 1	533	369	36.1	0.4	
2	Sukarelawan 2	1792	415	36.2	0.1	
3	Sukarelawan 3	1978	-84	36.4	-0.2	
4	Sukarelawan 4	1679	401	36	0.6	
5	Sukarelawan 5	1175	267	36	0.2	
6	Sukarelawan 6	1099	-335	36.5	-0.1	
7	Sukarelawan 7	1207	200	36.3	-0.1	
8	Sukarelawan 8	947	32	36.4	-0.1	
rata2		1301.25	158.13	36.24	0.1	
SD		481.51	267.46	0.19	0.28	



## Minggu ke-3

N0	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	171	75	3	25.68	1.03	87	8	109	120	-10	80	0
2	Sukarelawan 2	147	62	2	28.7	0.93	88	3	106	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	85	-4	35.41	-1.66	96	3	106	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	170	101	4	34.95	1.38	103	15	113	120	10	80	0
5	Sukarelawan 5	163	83	3	31.2	1.25	94	7	101	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	64	2	25	0.78	78	5	110	120	-10	80	0
7	Sukarelawan 7	158	75	3	30	1.32	95	4	101	110	10	80	0
8	Sukarelawan 8	155	68	4	28.33	1.67	84	6	97	120	0	80	0
rata2		159.88	76.63	2.13	29.91	0.84	90.63	6.38	105.38	118.75	0	80	0
SD		8.043	12.86	2.59	3.84	1.05	7.89	3.93	5.37	3.54	7.56	0	0

N0	NAMA	$\Sigma$ kal	$\Delta$ kalori	Temperature	$\Delta$ Temperature	KET
1	Sukarelawan 1	700	202	36.4	0.1	
2	Sukarelawan 2	1138	1069	36.9	-0.6	
3	Sukarelawan 3	1444	450	36.6	-0.4	
4	Sukarelawan 4	1660	420	36.3	0.3	
5	Sukarelawan 5	1563	-121	36	0.2	
6	Sukarelawan 6	1096	-332	36	0.4	
7	Sukarelawan 7	1837	-430	36.8	-0.6	
8	Sukarelawan 8	1034	-55	36.9	-0.6	
rata2		1309	150.38	36.4875	-0.15	
SD		379.07	491.99	0.37	0.44	

## Minggu ke-4

N0	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	171	75	3	25.68	1.03	89	6	103	120	-10	80	0
2	Sukarelawan 2	147	61	3	28.24	1.39	84	7	103	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	82	-1	34.17	-0.42	92	7	106	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	170	101	4	34.95	1.38	103	15	113	120	10	80	0
5	Sukarelawan 5	163	82	4	30.94	1.51	92	9	101	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	63.5	2.5	24.8	0.98	78	5	101	120	-10	80	0
7	Sukarelawan 7	158	75	3	30.12	1.2	95	4	103	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	155	67	5	27.92	2.08	79	11	110	120	0	80	0
rata2		159.88	75.81	2.94	29.60	1.14	89	8	105	120	-1.25	80	0
SD		8.04	12.88	1.78	3.68	0.72	8.42	3.59	4.38	0	6.41	0	0

N0	NAMA	$\Sigma$ kal	$\Delta$ kalori	Temperature	$\Delta$ Temperature	KET
1	Sukarelawan 1	940	-38	35.8	0.7	
2	Sukarelawan 2	1540	667	36	0.3	
3	Sukarelawan 3	1617	277	36.4	-0.2	
4	Sukarelawan 4	1580	500	36.8	-0.2	
5	Sukarelawan 5	1800	-358	36.3	-0.1	
6	Sukarelawan 6	1071	-307	36.6	-0.2	
7	Sukarelawan 7	1073	334	36.2	0	
8	Sukarelawan 8	664	315	36.3	0	
rata2		1285.63	173.75	36.3	0.04	
SD		400.52	371.24	0.32	-0.32	

### C. DATA DASAR KELOMPOK METFORMIN LEPAS LAMBAT

Minggu ke-0

NO	NAMA	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	167	90	0	32.37	0	106	0	110	120	0	80	0
2	Sukarelawan 2	169	76	0	26.67	0	92	0	109	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	71	0	29.58	0	91	0	105	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	159	85	0	33.73	0	102	0	104	120	0	80	0
5	Sukarelawan 5	160	98	0	38.28	0	105	0	112	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	69	0	26.95	0	91	0	83	110	0	80	0
7	Sukarelawan 7	165	84	0	30.88	0	105	0	118	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	156	68	0	27.98	0	103	0	111	110	0	80	0
rata2			80.13	0	30.81	0	99.38	0	106.50	117.50	0	80	0
SD			10.87	0	3.93	0	6.78	0	10.43	4.63	0	0	0

NO	Nama	$\Sigma$ kal	$\Delta\Sigma$ kal	Temperatur	$\Delta$ temperatur	ket
1	Sukarelawan 1	881	0	36.2	0	
2	Sukarelawan 2	1670	0	36.2	0	
3	Sukarelawan 3	1188	0	36.7	0	1
4	Sukarelawan 4	1310	0	36	0	
5	Sukarelawan 5	1533	0	36.1	0	
6	Sukarelawan 6	1804	0	36	0	
7	Sukarelawan 7	720	0	36	0	
8	Sukarelawan 8	632	0	36.3	0	
rata2		1217.25	0	36.19	0	
SD		440.98	0	0.24	0	

## Minggu ke-1

NO	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	167	85	5	30.47	1.9	100	6	112	120	0	80	0
2	Sukarelawan 2	169	75	1	26.26	0.41	89	3	103	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	69	2	28.72	0.86	91	0	98	110	10	80	0
4	Sukarelawan 4	159	85	0	32.43	1.3	100	2	96	110	10	80	0
5	Sukarelawan 5	160	96	2	37.5	0.78	104	1	102	120	0	70	10
6	Sukarelawan 6	160	67	2	26.17	0.78	86	5	106	110	0	80	0
7	Sukarelawan 7	165	83	1	30.48	0.4	100	5	110	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	156	67	1	27.53	0.45	106	-3	106	120	-10	80	0
rata2		161.38	78.38	1.75	29.95	0.86	97	2.38	104.13	116.25	1.25	78.75	1.25
SD		5.10	10.54	1.49	3.76	0.52	7.35	3.02	5.51	5.18	6.41	3.54	3.54

NO	Nama	$\Sigma$ kal	$\Delta\Sigma$ kal	temperatur	$\Delta$ temperatur	ket
1	Sukarelawan 1	1297	-416	36	0.2	Diare
2	Sukarelawan 2	1065	605	36	0.2	-
3	Sukarelawan 3	1687	-499	36	0.7	Mual
4	Sukarelawan 4	1948	-638	36.6	-0.6	-
5	Sukarelawan 5	1553	-20	36.3	-0.2	Diare
6	Sukarelawan 6	1479	325	36.2	-0.2	Diare
7	Sukarelawan 7	1098	-378	36	0	Diare
8	Sukarelawan 8	1279	-647	36.8	-0.5	Diare
rata2		1425.8	-208.5	36.24	-0.05	
SD		301.35	465.20	0.31	0.39	

## Minggu ke-2

NO	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	167	86	4	30.83	1.54	98	8	111	140	-20	80	0
2	Sukarelawan 2	169	75	1	26.26	0.41	89	3	100	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	68	3	28.3	1.28	88	3	103	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	159	84	1	33.22	0.51	98	4	103	120	0	80	0
5	Sukarelawan 5	160	95	3	37.1	1.18	96	9	98	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	67	2	26.17	0.78	86	5	104	120	-10	80	0
7	Sukarelawan 7	165	83	1	30.5	0.38	97	8	110	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	156	66	2	27.12	0.86	94	9	106	120	-10	80	0
rata2		161.4	78	2.13	29.94	0.87	93.25	6.13	104.38	122.50	-5	80	0
SD		5.10	10.61	1.13	3.81	0.43	4.86	2.64	4.50	7.07	7.56	0	0

NO	Nama	$\Sigma$ kal	$\Delta\Sigma$ kal	temperatur	$\Delta$ temperatur	ket
1	Sukarelawan 1	1308	-427	36	0.2	
2	Sukarelawan 2	2860	-1190	36.3	-0.1	
3	Sukarelawan 3	1310	-122	36.2	0.5	
4	Sukarelawan 4	1916	-606	36.5	-0.5	
5	Sukarelawan 5	1477	56	36	0.1	
6	Sukarelawan 6	896	908	36	0	
7	Sukarelawan 7	1052	-332	36.2	-0.2	
8	Sukarelawan 8	1215	-583	36	0.3	
rata2		1504.25	-287	36.15	0.04	
SD		625.96	609.37	0.19	0.31	

## Minggu ke-3

NO	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	167	86	4	30.83	1.54	98	8	103	120	0	80	0
2	Sukarelawan 2	169	74	2	25.9	0.77	87	5	119	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	66	5	27.47	2.11	86	5	101	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	159	83	2	32.83	0.9	91	11	99	120	0	80	0
5	Sukarelawan 5	160	94	4	36.71	1.57	95	10	98	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	66.5	2.5	25.97	0.98	86	5	104	120	-10	80	0
7	Sukarelawan 7	165	82	2	30.12	0.76	95	10	107	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	156	65	3	26.71	1.27	89	14	111	120	-10	80	0
rata2		161.4	77.06	3.06	29.57	1.24	90.88	8.5	105.25	120	-2.5	80	0
SD		5.097	10.79	1.15	3.83	0.48	4.64	3.34	6.98	0	4.63	0	0

NO	Nama	$\Sigma$ kal	$\Delta\Sigma$ kal	temperatur	$\Delta$ temperatur	ket
1	Sukarelawan 1	1413	-532	36	0.2	
2	Sukarelawan 2	610	1060	36	0.2	
3	Sukarelawan 3	1531	-343	36	0.7	
4	Sukarelawan 4	1837	-527	36.5	-0.5	
5	Sukarelawan 5	1791	-258	36.1	0	
6	Sukarelawan 6	962	842	36.4	-0.4	
7	Sukarelawan 7	1004	-284	36.1	-0.1	
8	Sukarelawan 8	1750	-1118	36.5	-0.2	
rata2		1362.3	-145	36.2	0.01	
SD		454.35	730.94	0.23	0.38	

## Minggu ke-4

NO	Nama	TB	BB	$\Delta$ BB	IMT	$\Delta$ IMT	LP	$\Delta$ LP	KGD	TD sis	$\Delta$ TD sis	TD dias	$\Delta$ TD dias
1	Sukarelawan 1	167	85	5	30.47	1.9	97	9	101	120	0	80	0
2	Sukarelawan 2	169	74	2	25.87	0.8	86	6	103	120	0	80	0
3	Sukarelawan 3	155	65	6	27.08	2.5	86	5	101	120	0	80	0
4	Sukarelawan 4	159	82	3	32.41	1.32	96	6	101	120	0	80	0
5	Sukarelawan 5	160	93	5	36.33	1.95	94	11	101	120	0	80	0
6	Sukarelawan 6	160	65	4	25.39	1.56	84	7	103	120	-10	80	0
7	Sukarelawan 7	165	80.5	3.5	29.6	1.28	95	10	110	120	0	80	0
8	Sukarelawan 8	156	64	4	26.34	1.64	89	14	102	120	-10	80	0
rata2		161.4	76.06	4.06	29.19	1.62	90.88	8.5	102.75	120	-2.5	80	0
SD		5.097	10.8	1.27	3.80	0.51	5.19	3.07	3.06	0	4.63	0	0

NO	Nama	$\Sigma$ kal	$\Delta\Sigma$ kal	temperatur	$\Delta$ temperatur	ket
1	Sukarelawan 1	728	153	36.8	-0.6	
2	Sukarelawan 2	700	970	36.4	-0.2	
3	Sukarelawan 3	1439	-251	36	0.7	
4	Sukarelawan 4	1284	26	36.2	-0.2	
5	Sukarelawan 5	867	666	36	0.1	
6	Sukarelawan 6	1391	413	36.1	-0.1	
7	Sukarelawan 7	425	295	36.1	-0.1	
8	Sukarelawan 8	949	-317	36	0.3	
rata2		972.88	244.38	36.2	-0.01	
SD		365.53	439.46	0.28	0.36	

## D. HASIL UJI T-test

### Hasil Uji T-test Sebelum Perlakuan antara Kelompok Metformin dan Kelompok Metformin Lepas Lambat

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	BB Metformin - BB Metformin XR	-1.3750	11.81932	4.17876	-11.2562	8.5062	-.329	7	.752
Pair 2	LP Metformin - LP Metformin XR	-2.3750	9.86969	3.48946	-10.6263	5.8763	-.681	7	.518
Pair 3	IMT Metformin - IMT Metformin XR	-.0587	3.86468	1.36637	-3.2897	3.1722	-.043	7	.967
Pair 4	TD Sis Metformin - TD Sis Metformin XR	1.2500	6.40870	2.26582	-4.1078	6.6078	.552	7	.598
Pair 6	Jml Kal Metformin - Jml Kal Metformin XR	242.1250	608.67642	215.19961	-266.7412	750.9912	1.125	7	.298
Pair 7	Jml Temp Metformin - Jml Temp Metformin XR	.1500	.32514	.11495	-.1218	.4218	1.305	7	.233

### Hasil Uji T-test Kelompok Metformin Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	BB Metformin M-0 - BB Metformin M-4	2.9375	1.78160	.62989	1.4480	4.4270	4.664	7	.002
Pair 2	LP Metformin M-0 - LP Metformin M-4	8.0000	3.58569	1.26773	5.0023	10.9977	6.310	7	.000
Pair 3	IMT Metformin M-0 - IMT Metformin M-4	1.1437	.71867	.25409	.5429	1.7446	4.501	7	.003
Pair 4	TD Sis Metformin M-0 - TD Sis Metformin M-4	-1.2500	6.40870	2.26582	-6.6078	4.1078	-.552	7	.598
Pair 6	Jml Kal Metformin M-0 - Jml Kal Metformin M-4	173.7500	371.24183	131.25381	-136.6159	484.1159	1.324	7	.227
Pair 7	Jml Temp Metformin M-0 - Jml Temp Metformin M-4	.0375	.31595	.11170	-.2266	.3016	.336	7	.747



### Hasil Uji T-test Kelompok Metformin Lepas Lambat Sebelum dan Sesudah Perlakuan

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	BB Metformin XR M-0 - BB Metformin XR M-4	4.0625	1.26597	.44759	3.0041	5.1209	9.076	7	.000
Pair 2	LP Metformin XR M-0 - LP Metformin XR M-4	8.5000	3.07060	1.08562	5.9329	11.0671	7.830	7	.000
Pair 3	IMT Metformin XR M-0 - IMT Metformin XR M-4	1.6275	.52795	.18666	1.1861	2.0689	8.719	7	.000
Pair 4	TD Sis Metformin XR M-0 - TD Sis Metformin XR M-4	-2.5000	4.62910	1.63663	-6.3700	1.3700	-1.528	7	.170
Pair 6	Jml Kal Metformin XR M-0 - Jml Kal Metformin XR M-4	244.3750	439.45939	155.37236	-123.0222	611.7722	1.573	7	.160
Pair 7	Jml Temp Metformin XR M-0 - Jml Temp Metformin XR M-4	-.0125	.38707	.13685	-.3361	.3111	-.091	7	.930

### Hasil Uji T-test Metformin dengan Metformin Lepas Lambat Setelah Perlakuan

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Delta BB Metformin - Delta BB Metformin XR	-1,12500	2,65586	,93899	-3,34535	1,09535	-1,198	7	,270
Pair 2	Delta LP Metformin - Delta LP Metformin XR	-,50000	4,56696	1,61466	-4,31808	3,31808	-,310	7	,766
Pair 3	Delta IMT Metformin - Delta IMT Metformin XR	-,48375	1,11363	,39373	-1,41477	,44727	-1,229	7	,259
Pair 4	Delta TD Sis Metformin - Delta TD Sis Metformin XR	1,25000	6,40870	2,26582	-4,10781	6,60781	,552	7	,598
Pair 6	Delta Jml Kal Metformin - Delta Jml Kal Metformin XR	-70,62500	604,71574	213,79930	-576,18001	434,93001	-,330	7	,751
Pair 7	Delta Jml Temp Metformin - Delta Jml Temp Metformin XR	,05000	,64143	,22678	-,48625	,58625	,220	7	,832