



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH PEMBERIAN KAPTOPRIL TERHADAP  
PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH OLEH  
METFORMIN HCL PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

**SKRIPSI**

**OLIVIA LUCIANA  
0606070913**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI  
DEPOK  
JULI 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH PEMBERIAN KAPTOPRIL TERHADAP  
PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH OLEH  
METFORMIN HCL PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**OLIVIA LUCIANA  
0606070913**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI  
DEPOK  
JULI 2010**

ii

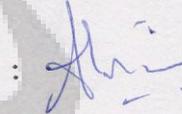
## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang diketik maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Olivia Luciana

NPM : 0606070913

Tanda Tangan :



Tanggal

: 15 Juli 2010

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Olivia Luciana

NPM : 0606070913

Program Studi : Farmasi

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Kaptopril terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah oleh Metformin HCl pada Tikus Putih Jantan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan telah diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Drs. Umar Mansur, M.Sc (  )

Pembimbing : Santi Purna Sari, M.Si (  )

Penguji : Dra. Juheini, M.Si (  )

Penguji : Prof. Dr. Endang H., MS (  )

Penguji : Dr. Arry Yanuar, MS (  )

Ditetapkan di Depok

Tanggal : 15 Juli 2010

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

Dalam kesempatan ini, penulis dengan segala kerendahan hati menghaturkan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku ketua Departemen Farmasi atas dukungannya selama ini.
2. Bapak Drs. Umar Mansur, M.Sc, selaku pembimbing I dan Ibu Santi Purna Sari, M.Si, selaku pembimbing II, yang dengan sabar telah membimbing, memberikan saran, dan motivasi selama penelitian berlangsung hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Bapak Drs. Hayun, M.Si, selaku Pembimbing Akademik, yang telah memberikan perhatian dan bimbingan akademik selama ini.
4. Ibu Dr. Berna Elya, M.Si, selaku Koordinator Pendidikan atas segala bantuan dan nasihatnya selama ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen FMIPA UI, yang telah membimbing penulis selama 4 tahun ini.
6. Pak Hadison, Pak Surya, dan Mbak Defa yang telah banyak membantu penulis selama pengerjaan penelitian skripsi ini.
7. Orang tua, kakak, dan adik atas perhatiannya selama penelitian ini berlangsung.
8. Teman-teman Farmasi angkatan 2006 terutama yang bekerja di laboratorium Farmakologi yang telah berjuang bersama selama 4 bulan ini.

9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu atas segala bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung kepada penulis selama penulisan dan penyusunan skripsi ini.

**Penulis**

2010



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Olivia Luciana

NPM : 0606070913

Program Studi : Farmasi

Departemen : Farmasi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Pengaruh Pemberian Kaptopril terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah oleh Metformin HCl pada Tikus Putih Jantan

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 15 Juli 2010

Yang menyatakan



(Olivia Luciana)

vii

vii

## ABSTRAK

Nama : Olivia Luciana  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Pengaruh Pemberian Kaptopril terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah oleh Metformin HCl pada Tikus Putih Jantan

Interaksi obat dapat terjadi pada penggunaan 2 atau lebih obat secara bersamaan, contohnya pada pasien Diabetes Melitus yang mengalami komplikasi sehingga harus mengkonsumsi baik obat antidiabetik maupun antihipertensi. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui interaksi antara antidiabetik metformin HCl dan antihipertensi kaptopril yang difokuskan terhadap kadar glukosa darah. Penelitian dilakukan dengan Rancangan Acak Lengkap menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang terbagi dalam 5 kelompok. Larutan uji diberikan secara per oral, yaitu metformin HCl diberikan hanya dengan 1 dosis (90 mg/200 g bb tikus), sedangkan larutan kaptopril diberikan dengan 2 dosis, yaitu dosis 1 (4,5 mg/200 g bb tikus) dan dosis 2 (9 mg/200 g bb tikus). Penelitian ini menggunakan 2 kelompok kontrol, yaitu kontrol metformin (90 mg/200 mg bb tikus) dan kontrol kaptopril (9 mg/200 g bb tikus). Setelah perlakuan, 1 jam kemudian setiap kelompok diberikan larutan glukosa dengan dosis 440 mg/200 g bb tikus per oral. Darah diambil pada menit ke 30, 60, 90, 120, dan 150 untuk dihitung kadar glukosanya menggunakan glukometer *AccuCheck<sup>®</sup> Active*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kaptopril dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada menit ke 60-90 setelah pemberian glukosa sehingga mengganggu kerja metformin HCl dalam menurunkan glukosa darah namun masih dalam batas kadar glukosa darah normal.

Kata kunci : interaksi obat, kaptopril, metformin HCl

xiii + 73 halaman : 4 gambar; 8 lampiran; 7 tabel

Daftar acuan : 48 (1982-2009)

## ABSTRACT

Name : Olivia Luciana  
Study Program: Pharmacy  
Title : The Effect of Captopril Combined with Metformin HCl on Blood Glucose Level in Male Albino Rats

Drug interaction can happen when 2 or more drugs were consumed altogether in the same time, for example a diabetic patient who has hypertension as complication has to consume antidiabetic and antihypertensive drug altogether. This research has been done to know the interaction between antidiabetic metformin HCl and antihypertensive captopril on blood glucose level, which using complete random design on 25 *Sprague-Dawley* male albino rats. The rats were divided into 5 groups. Drug solution were given orally. There were no variant dose for metformin HCl (90 mg/200 g body weight of rat), but captopril were given in 2 variant dose (4,5 and 9 mg/200 g body weight of rat). There were 2 control groups, metformin control group (90 mg/200 g body weight of rat) and captopril control group (9 mg/200 g body weight of rat). One hour after giving drug solution, each rat was given glucose solution 440 mg/200 g body weight of rat orally. Blood was collected at 30, 60, 90, 120, and 150 minutes. Glucose blood level was determined by glucometer *AccuChek® Active*. The result of the research shows that captopril can disturb the work of metformin on reducing blood glucose level by increasing blood glucose level on 60-90 minutes after giving glucose solution but still in normal blood glucose range.

Keywords : captopril, drug interaction, metformin HCl

xiii + 73 pages : 4 figures; 8 appendixs; 7 tables

Bibliography : 48 (1982-2009)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
1.3 Hipotesis.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Diabetes Melitus.....	4
2.2 Hipertensi.....	6
2.3 Hubungan Diabetes Melitus dengan Hipertensi.....	8
2.4 Terapi Hipertensi Pada Pasien Diabetes Melitus .....	10
2.5 Interaksi Obat.....	10
2.6 Interaksi antara Metformin HCl dan kaptopril.....	12
2.7 Metode Pengujian.....	17
BAB 3 BAHAN DAN CARA KERJA.....	22
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian.. ..	22
3.2 Alat dan Bahan.....	22
3.3 Cara Kerja.....	23
BAB 4 HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1 Pada T <sub>0</sub> .....	28
4.2 Pada T <sub>1</sub> .....	29
4.3 Pada T <sub>30</sub> .....	29
4.4 Pada T <sub>60</sub> .....	30
4.5 Pada T <sub>90</sub> .....	31
4.6 Pada T <sub>120</sub> .....	32
4.7 Pada T <sub>150</sub> .....	32
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	33
5.1 Kesimpulan.....	33
5.2 Saran.....	33
DAFTAR ACUAN.....	34

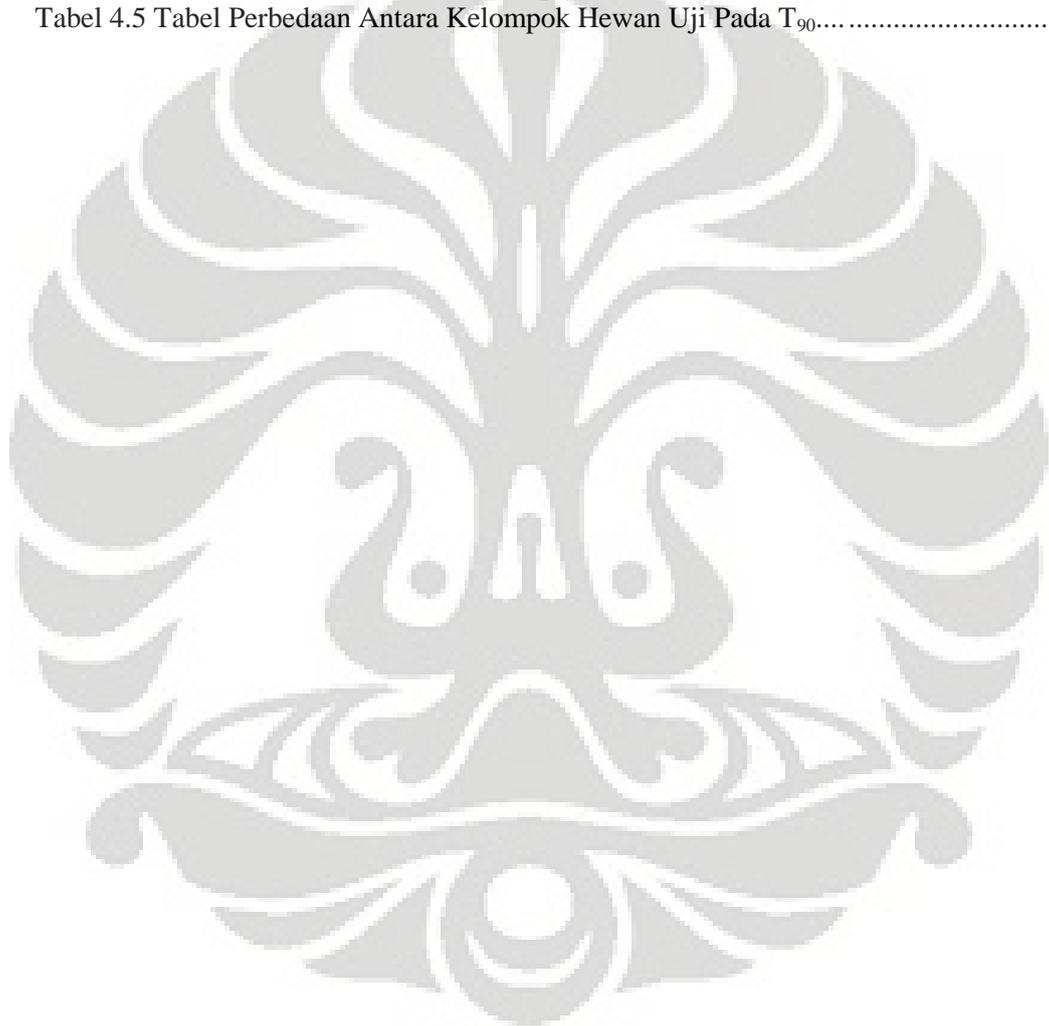
## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Gambar Reaksi yang Terjadi dalam Strip Uji.....	19
Gambar 2.2 Gambar Reaksi yang Terjadi pada <i>AccuCheck</i> <sup>®</sup> <i>Active</i> .....	20
Gambar 4.1 Grafik Kadar Glukosa Darah Rata-Rata Seluruh Kelompok Hewan Uji.....	40
Gambar 4.2 Gambar Alat Glukometer <i>AccuCheck</i> <sup>®</sup> <i>Active</i> .....	40



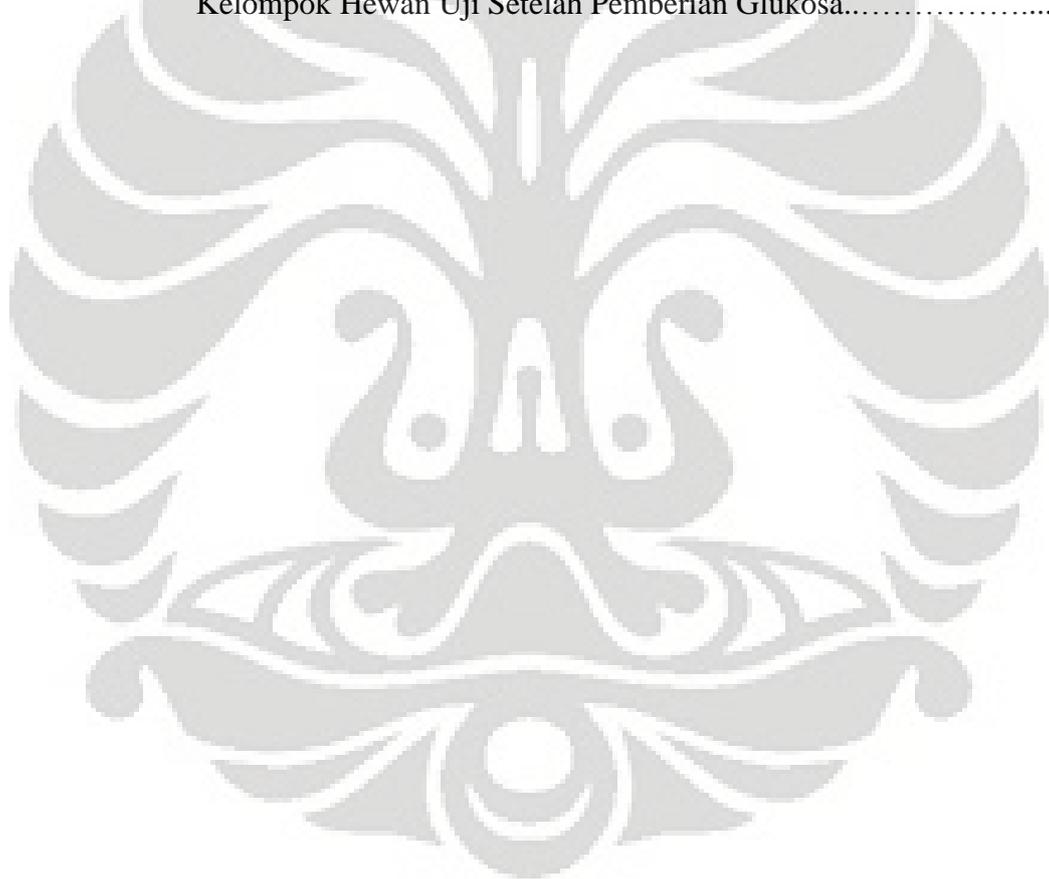
## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Tabel Klasifikasi Hipertensi .....	7
Tabel 3.1 Tabel Pembagian Kelompok Hewan Coba .....	25
Tabel 4.1 Tabel Kadar Glukosa Darah Rata-Rata Seluruh Kelompok Hewan Uji. ....	28
Tabel 4.2 Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada $T_1$ .....	41
Tabel 4.3 Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada $T_{30}$ .....	41
Tabel 4.4 Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada $T_{60}$ .....	42
Tabel 4.5 Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada $T_{90}$ .....	42



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Penentuan Dosis Metformin HCl dan kaptopril.....	43
Lampiran 2 Pembuatan larutan Uji metformin dan kaptopril.....	44
Lampiran 3 Sertifikat Analisis Metformin HCl.....	45
Lampiran 4 Sertifikat Analisis Kaptopril.....	46
Lampiran 5 Sertifikat Analisis Glukosa Monohidrat.....	47
Lampiran 6 Uji Statistik Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji Sebelum Perlakuan.....	48
Lampiran 7 Uji Statistik Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji Setelah Pemberian Obat.....	51
Lampiran 8 Uji Statistik Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji Setelah Pemberian Glukosa.....	55



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Konsumsi makanan yang berlebihan, kurang olah raga, dan sebagainya dapat menyebabkan berbagai penyakit dalam tubuh. Salah satu penyakit yang dapat ditimbulkan adalah Diabetes Melitus (DM), yaitu kondisi di mana produksi insulin dalam tubuh berkurang sehingga terjadi hiperglikemia (Triplitt, 2008).

Penyakit DM merupakan penyakit yang sering terjadi dan beresiko tinggi untuk berkembang menjadi komplikasi jika tidak terawat dengan baik. Salah satu komplikasi yang dapat terjadi adalah hipertensi (Corwin, 2001). Komplikasi hipertensi dapat terjadi melalui lipolisis yang berlebihan pada penderita DM sebagai akibat dari sel kekurangan energi. Kurangnya energi ini dapat terjadi karena produksi insulin oleh pankreas berkurang sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan diolah menjadi energi (Permana, 2009).

Lipolisis yang terjadi dapat membuat kadar asam lemak bebas menjadi tinggi dalam darah dan akan dimetabolisme di hati menjadi kolesterol yang dikeluarkan ke darah dalam bentuk VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). VLDL dalam darah akan berubah menjadi LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan dapat masuk ke dalam pembuluh darah yang seterusnya difagosit oleh monosit membentuk sel busa. Sel busa ini membuat pembuluh darah menjadi kaku dan mengalami penebalan sehingga tekanan darah akan meningkat (Murray, 2003; Aronson, 2002). Adanya komplikasi hipertensi ini menyebabkan pasien harus mengkonsumsi obat-obatan untuk mengatasi hipertensi tersebut selain obat-obatan untuk mengatasi DM itu sendiri.

Obat-obatan yang dapat digunakan untuk terapi DM ada berbagai macam, yaitu antidiabetik oral golongan sulfonilurea, biguanid, inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, tiazolidindion, dan meglitinid. Terapi pilihan untuk pasien DM dengan komplikasi hipertensi adalah obat dari golongan biguanid (metformin)

karena obat golongan ini dapat mengurangi kadar *Low Density Lipid* (LDL) dan trigliserida dalam darah (Triplitt, 2008).

Obat-obatan yang dapat digunakan untuk terapi hipertensi ada berbagai macam, yaitu diuretik,  $\beta$ -blocker,  $\alpha$ -blocker, antagonis kalsium, *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), adrenolitik sentral, penghambat saraf adrenergik, dan vasodilator langsung. Sedangkan pilihan obat anti hipertensi untuk penderita Diabetes Melitus adalah ACEI dan ARB (Triplitt, 2008; Renatasari, 2009; Nafrialdi, 2007).

Penggunaan obat lebih dari satu macam secara bersamaan dapat menimbulkan adanya interaksi obat dalam tubuh. Interaksi dapat terjadi dengan berbagai cara dan menimbulkan berbagai efek dalam tubuh, seperti efek aditif, efek sinergis, dan antagonis (Setiawati, 2007). Efek ini ada yang dapat diprediksi ada yang tidak, namun umumnya dapat diprediksi melalui mekanisme kerja dari obat tersebut.

Penggunaan kaptopril bersamaan dengan metformin HCl juga bisa saja menimbulkan interaksi dalam tubuh. Ditinjau dari mekanismenya, metformin HCl adalah antihiperqlikemik yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Sedangkan kaptopril merupakan antihipertensi yang bekerja melalui *Renin Angiotensin System* (RAS) dan kinin. Selain itu, ternyata kaptopril juga memiliki efek terhadap kadar glukosa darah (Nafrialdi, 2007; Saseen, 2008; Lacy, 2008). Penggunaan kedua obat ini secara bersamaan memungkinkan terjadinya perubahan kualitas terapi dari penggunaan metformin HCl tunggal. Karena itu, perlu dilakukan pengamatan terhadap penggunaan kedua obat ini agar dapat diketahui apakah terjadi interaksi yang dapat merubah kualitas terapi dari obat yang dikonsumsi (Setiawati, 2007)

## 1.2 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kaptopril terhadap penurunan kadar glukosa darah oleh metformin HCl pada tikus putih jantan.

## 1.3 Hipotesis

Kaptopril dapat mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah oleh metformin HCl pada pemberian secara bersamaan.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi dan Etiologi

DM adalah kelainan metabolisme yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia berkaitan dengan kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Kelainan ini menyebabkan komplikasi yang kronis seperti makrovaskular, mikrovaskular, dan kelainan neuropati (Triplitt, 2008). Hiperglikemia pada DM terjadi karena kurangnya insulin, kurangnya aktivitas insulin, kurangnya sensitivitas sel terhadap insulin, atau kombinasi dari berbagai penyebab tersebut (WHO, 1999).

Pada keadaan normal kurang lebih 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O, 5% menjadi glikogen dan 30% sampai 40% diubah menjadi lemak. Pada DM, < 5% diubah menjadi lemak walaupun jumlah yang dibakar menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O juga menurun dan jumlah yang diubah menjadi glikogen tidak meningkat. Dengan demikian glukosa akan tertimbun di dalam darah (Ganong, 2000).

Kadar glukosa darah yang normal adalah 70-110 mg/dl. Keadaan ideal ini sering tidak dapat dicapai oleh penderita diabetes. Pada penderita DM, kadar glukosa darah pada waktu puasa lebih dari 120 mg/dl dan kadar glukosa darah dua jam sesudah makan lebih dari 200 mg/dl (Price, 2000).

##### 2.1.2 Diagnosis (Price, 2000; Fischbach, 1992)

Gejala klasik Diabetes Melitus adalah gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl. Gula darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Kondisi DM juga

dapat diketahui dari kadar gula darah puasa. Bila kadar gula darah puasa  $\geq$  120 mg/dl, dimana puasa diartikan sebagai pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam, maka dapat dikatakan sebagai kondisi Diabetes Melitus.

Selain itu, kondisi DM dapat diketahui melalui Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Bila kadar gula darah 2 jam setelah tes ini  $\geq$  200 mg/dl, maka dapat dikatakan sebagai kondisi DM.

Tes lain yang dapat dilakukan untuk mengetahui kadar glukosa darah dan untuk diagnosis DM adalah tes glukosa darah kapiler, tes glukosa darah vena, tes HbA1c, tes toleransi glukosa, dan tes glukosa urin.

#### 2.1.3 Klasifikasi (Triplitt, 2008)

DM dapat dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe 1, tipe 2, gestasional, dan lain-lain. Tipe 1 disebabkan oleh defisiensi absolut dari insulin. Tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin yang disertai pengeluaran insulin yang tidak adekuat. DM juga dapat terjadi saat kehamilan dan disebut Diabetes Gestasional. Selain itu, banyak faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya DM. Faktor tersebut adalah infeksi, penggunaan obat, endokrinopati, destruksi pankreas, pankreatitis, malnutrisi, dan defek genetik.

#### 2.1.4 Pengobatan (Triplitt, 2008; Cantrill, 2003; Lawrence, 1998; Suherman, 2007)

Pengobatan DM secara menyeluruh mencakup diet yang benar, olahraga yang teratur, dan obat yang diminum atau suntikan insulin.

Obat antidiabetes oral terdiri dari berbagai golongan, yaitu sulfonilurea, biguanid, tiazolidindion, inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, dan meglitinid. Obat yang bersifat meningkatkan jumlah insulin adalah sulfonilurea, meglitinid, dan insulin. Obat yang bersifat meningkatkan

sensitivitas insulin adalah biguanid dan tiazolidindion. Sedangkan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase mempengaruhi penyerapan makanan.

## 2.2 Hipertensi

### 2.2.1 Definisi dan Etiologi

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah meningkat melebihi batas normal. Batas tekanan darah normal bervariasi sesuai dengan usia. Kondisi dimana jika tekanan darah sistol 140 mmHg atau lebih tinggi dan tekanan darah diastol 90 mmHg atau lebih tinggi dapat dikatakan sebagai hipertensi (Fink, 1998).

Aterosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya hipertensi (akibat diet yang buruk) selain faktor usia di mana pada usia lanjut pembuluh darah cenderung menjadi kaku dan elastisitasnya berkurang (Nafrialdi, 2007).

### 2.2.2 Klasifikasi (Saseen, 2008; Fink, 1998)

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi yaitu dengan penyebab yang tidak diketahui (hipertensi esensial/ primer atau idiopatik) atau diketahui (hipertensi sekunder). Sebagian besar kasus hipertensi diklasifikasikan sebagai esensial, tetapi kemungkinan penyebab yang melatarbelakanginya harus selalu ditentukan. Hipertensi esensial atau hipertensi primer atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi esensial sedangkan hipertensi sekunder berkisar 5-10%, yaitu hipertensi akibat penyakit ginjal (hipertensi renal), hipertensi endokrin, kelainan syaraf pusat, obat-obatan, dan lain-lain.

Tabel 2.1. Tabel Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi tekanan darah	Tekanan darah sistolik (mmHg)	Tekanan darah diastolik (mmHg)
Normal	< 120	Dan < 80
Prehipertensi	120-129	Atau 80-89
Hipertensi tahap 1	130-159	90-99
Hipertensi tahap 2	≥ 160	≥ 100

### 2.2.3 Diagnosis (Saseen, 2008)

Selain dengan memeriksa tekanan darah, diagnosis hipertensi juga dapat dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium seperti urinalisis, tes fungsi ginjal, glukosa darah puasa, kadar kalium serum, lipid puasa, foto toraks, elektrokardiogram, kadar kreatinin serum, kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN), dan *C-reactive protein*.

Hipertensi bisa saja disertai dengan penyakit penyerta. Untuk mengetahui adanya penyakit penyerta dapat dilakukan pemeriksaan penunjang sesuai dengan penyakit penyerta tersebut antara lain pemeriksaan asam urat, aktivitas renin plasma, aldosteron, katekolamin urin, USG pembuluh darah besar, USG ginjal, dan ekokardiografi.

### 2.2.4 Pengobatan (Saseen, 2008; Fink, 1998)

Tujuan dari pengobatan adalah menurunkan tekanan darah pasien menjadi kurang dari 140/90 mm Hg, dan untuk pasien DM atau penyakit ginjal kronis menjadi kurang dari 130/80 mmHg. Pengobatan hipertensi dilakukan secara bertahap sesuai dengan tingkat keparahannya.

Berikut adalah obat-obatan yang digunakan untuk terapi hipertensi:

1. Anti hipertensi tahap pertama
  - a. Diuretik (tiazid, diuretik kuat, diuretik hemat Kalium)

- b. Beta bloker (kardioselektif, non selektif)
- c. Alfa bloker
- d. ACEI (*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*)
- e. ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*)
- f. CCB (*Calcium Channel Blocker*)

## 2. Antihipertensi tambahan

- a. Adrenolitik sentral
- b. Penghambat saraf adrenergik
- c. Vasodilator langsung

### 2.3 Hubungan Diabetes Melitus dengan Hipertensi (Aronson, 2002; Saraf, 2007; Kim, 2006)

Salah satu penyebab dari hipertensi adalah aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan suatu keadaan inflamasi kronis yang dimulai dengan masuknya LDL ke dalam endotel. Saat masuk ke dalam endotel, LDL akan teroksidasi dan merangsang endotel untuk mengeluarkan *chemokine* sehingga monosit akan datang menuju ke endotel. Monosit tersebut akan memfagosit LDL membentuk sel busa yang menjadi plak dalam endotel. Adanya plak membuat pembuluh darah menjadi sempit sehingga tekanan darah akan meningkat.

Pada keadaan DM, terjadi hiperglikemia yang dapat mencetuskan suatu reaksi glikosilasi. Reaksi ini bergantung pada kadar dan lamanya pemaparan glukosa. Semakin tinggi kadar dan lamanya pemaparan glukosa, maka kemungkinan untuk terjadinya reaksi glikosilasi akan meningkat. Reaksi ini terjadi pada protein yang ada di dalam darah, termasuk protein regulator CD59 dan kolagen yang ada di pembuluh darah serta apoprotein yang ada di LDL.

Reaksi glikosilasi terhadap apoprotein LDL menyebabkan LDL tidak dapat dikenali lagi oleh reseptornya sehingga LDL tidak dapat masuk ke

dalam jaringan dan kadarnya akan tinggi di darah. LDL terglikasi ini mudah dikenali oleh monosit untuk difagosit. Glikosilasi terhadap kolagen menyebabkan daya adhesi sel endotel menurun sehingga mudah ruptur. Sedangkan Glikosilasi terhadap CD59 akan merangsang proliferasi sel endotel dan pengeluaran sitokin yang akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hasil dari reaksi glikosilasi ini adalah suatu senyawa *Advanced Glycosylation End products (AGEs)* yang merangsang reaksi *stress oxidative*. Adanya AGEs ini dapat menyebabkan aterosklerosis. Berikut ini adalah mekanismenya.

Meningkatnya permeabilitas pembuluh darah menyebabkan LDL terglikasi dapat masuk ke dalam pembuluh darah. LDL ini akan difagosit oleh monosit membentuk sel busa yang membuat pembuluh darah menjadi kaku. Selain itu, LDL juga akan dioksidasi melalui reaksi *stress oxidative* membentuk *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang dapat merusak jaringan dan NO. Kakunya pembuluh darah dan tidak adanya NO membuat pembuluh darah tidak dapat mengalami vasodilatasi. Peningkatan proliferasi endotel membuat pembuluh darah menjadi tebal sehingga lumen menyempit. Endotel yang ruptur akan merangsang agregasi platelet sehingga pembuluh darah akan semakin menyempit. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya aterosklerosis.

Selain karena aterosklerosis, hipertensi pada DM juga berhubungan dengan resistensi insulin. Resistensi insulin ini berhubungan dengan produksi NO. Dengan berikatan dengan reseptor, insulin akan meningkatkan ambilan glukosa oleh jaringan. Selain itu, ikatan reseptor dengan insulin ini ternyata juga dapat menstimulasi pembentukan NO sehingga terjadi peningkatan aliran darah yang menyebabkan peningkatan ambilan glukosa. Pada keadaan DM, reseptor insulin dapat mengalami resistensi dan tidak peka lagi terhadap insulin sehingga terjadi penurunan jumlah reseptor yang dapat berikatan dengan insulin. Hal ini akan mengakibatkan berkurangnya produksi NO sehingga tidak terjadi vasodilatasi.

## 2.4 Terapi Hipertensi pada Pasien Diabetes Melitus

Pengobatan dengan diuretik, ACEI, beta bloker, ARB, dan CCB mempunyai manfaat pada terapi hipertensi pada diabetes tipe 1 dan tipe 2. Namun antihipertensi yang ideal untuk penderita DM sebaiknya efektif menurunkan tekanan darah, tidak mengganggu toleransi glukosa atau mengganggu respon terhadap hipohiperglikemia, tidak mempengaruhi fraksi lipid, bersifat kardioprotektif dan renoprotektif, dan tidak menyebabkan hipotensi postural (Renatasari, 2009).

ACEI dan ARB merupakan obat antihipertensi yang bersifat renoprotektif dan kardioprotektif. Dengan adanya ACEI maka Ang II akan menurun dan bradikinin meningkat. Meningkatnya bradikinin akan menyebabkan NO meningkat. Adanya bradikinin dan NO ini akan menyebabkan vasodilatasi (Triplitt, 2008; Permana, 2009).

Selain itu, ACEI, CCB, dan beta bloker mempunyai efek menurunkan ekskresi mikroalbuminuria. Secara berurutan efek tersebut paling besar terdapat pada ACEI, CCB, dan yang paling rendah adalah beta bloker (Permana, 2009). Keadaan ini akan menurunkan resiko terjadinya gagal ginjal. Karena itu, pasien DM yang mengalami hipertensi lebih baik diterapi dengan ACEI atau ARB (Triplitt, 2008).

## 2.5 Interaksi Obat (Setiawati, 2007; Baxter, 2009)

Diantara berbagai faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan terdapat faktor interaksi obat. Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia, atau dengan obat lain. Interaksi ini dapat menguntungkan atau merugikan, namun interaksi dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan/atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi.

Semakin banyak jenis obat yang dikonsumsi maka kemungkinan terjadinya interaksi akan meningkat. Namun adanya interaksi ini sulit

diperkirakan karena sering dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi atau bertambahnya keparahan penyakit dan karena adanya faktor variasi individu. Selain itu interaksi obat juga sulit diperkirakan karena tidak selalu terjadi pada semua dosis namun hanya terjadi pada dosis tertentu.

Mekanisme terjadinya interaksi obat terdiri dari berbagai proses dan suatu interaksi belum tentu hanya dihasilkan dari 1 mekanisme saja. Interaksi obat yang terjadi bisa saja merupakan gabungan dari berbagai mekanisme. Secara garis besar, mekanisme terjadinya interaksi obat dapat dibedakan atas 3 mekanisme, yaitu interaksi farmasetik, farmakokinetik, dan farmakodinamik.

a. Interaksi farmasetik

Interaksi ini terjadi diluar tubuh antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat yang inkompatibel menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi. Interaksi ini biasanya mengakibatkan inaktivasi obat.

b. Interaksi farmakokinetik

Interaksi ini melibatkan proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dalam tubuh serta pompa P-glikoprotein. Adanya gangguan pada proses tersebut dapat mengakibatkan perubahan kadar obat dalam darah.

Pada proses absorpsi, hal yang dapat menyebabkan interaksi adalah interaksi secara langsung antar obat dalam lumen saluran cerna, pH saluran cerna, waktu pengosongan lambung, waktu transit di usus, kompetisi pada proses absorpsi aktif, perubahan flora usus, dan efek toksik pada saluran cerna.

Pada proses distribusi, hal yang dapat menyebabkan interaksi adalah ikatan protein plasma dan ikatan jaringan. Perubahan pada ikatan protein dan jaringan akan merubah kadar obat bebas dalam darah.

Pada proses metabolisme, hal yang dapat menyebabkan interaksi adalah adanya induksi atau inhibisi enzim metabolisme, adanya polimorfisme sitokrom p450, dan perubahann aliran darah ke hati.

Pada proses ekskresi, hal yang dapat menyebabkan interaksi adalah perubahan pH urin, gangguan empedu dan siklus enterohepatik, gangguan sekresi pada tubuli ginjal, dan perubahan aliran darah ke ginjal.

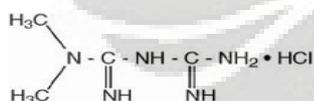
Interaksi juga dapat terjadi pada pompa P-glikoprotein. Pompa ini dapat mendorong obat dan metabolitnya keluar dari sel sehingga dapat mempengaruhi proses absorpsi dan ekskresi. Adanya induksi atau inhibisi pada pompa ini oleh obat-obatan akan mempengaruhi obat yang diabsorpsi dan dieksresi.

#### c. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang sama sehingga terjadi efek aditif, sinergis, atau antagonis. Selain itu, interaksi ini juga dapat terjadi akibat adanya perubahan kesetimbangan elektrolit dan transport obat.

### 2.6 Interaksi antara Metformin HCl dan Kaptopril

#### 2.6.1 Metformin HCl (Triplitt, 2008; Cantrill, 2003; Martindale, 1982; Lacy, 2008)



Rumus molekul:  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$

Berat molekul : 165,63

Pemerian : serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopik, dan rasanya pahit.

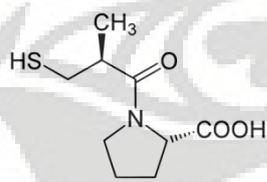
Kelarutan : larut dalam 2 bagian air, 100 bagian alkohol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter.

Titik leleh :  $225^{\circ}\text{C}$

Farmakokinetika : Nilai bioavailabilitas dari metformin berkisar antara 50-60% dengan durasi yang singkat, kelarutannya dalam lemak rendah dengan volume distribusi yang hampir mencapai volume air dalam tubuh. Metformin tidak mengalami metabolisme hepatic dan tidak terikat pada protein plasma serta hanya dieliminasi melalui ginjal. Metformin diekskresikan melalui urin (90% sebagai obat utuh). Waktu paruh rata-rata dari metformin adalah  $\pm 6$  jam.

Dosis oral: Dosis awal 500 mg diberikan bersamaan dengan makan pagi. Dosis maksimum 2,55 g. Obat diminum pada waktu makan. Dosis sekali minum maksimal 1000 mg, lebih dari itu dosis harus diberikan secara terbagi. Frekuensi pemberian dapat sampai 3 kali sehari.

#### 2.6.2 Kaptopril (Nafrialdi, 2007; Saseen, 2008; Martindale, 1982; Lacy, 2008)



Rumus molekul :  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

Berat molekul : 217,29

Pemerian : Serbuk hablur putih atau hampir putih dengan bau khas seperti sulfida.

Kelarutan : Mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan kloroform.

Titik leleh : 104-110<sup>0</sup>C

Farmakokinetik : Bioavailabilitas oral 60-65%, dan berkurang bila diberikan bersama dengan makanan, maka obat ini harus diberikan 1 jam sebelum makan. Ikatan dengan protein plasma sekitar 30%. Waktu paruh eliminasi sekitar 2,2 jam. Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar puncak 1 jam. Ekskresi utuh di urin sekitar 40% dari dosis yang masuk ke dalam darah.

Dosis oral: Dosis pada manusia dewasa adalah 25-150 mg per hari dengan dosis awal 12,5-25 mg per hari.

### 2.6.3 Mekanisme Interaksi antara Kaptopril dan Metformin HCl

Kemungkinan terjadinya interaksi antara kaptopril dengan metformin HCl dapat diperkirakan melalui mekanisme kerja dari masing-masing obat tersebut. Dengan mengetahui mekanisme kerjanya, maka dapat diperkirakan efek yang dapat timbul dan kemungkinan interaksi yang dapat terjadi.

Mekanisme kerja metformin HCl tidak mempengaruhi pankreas atau tidak menstimulasi pelepasan insulin oleh pankreas sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia. Karena itulah metformin HCl dikatakan sebagai obat antihiperlipemik, bukan hipoglikemik (Cantrill, 2003). Metformin HCl menghambat glukoneogenesis hepatic, mengurangi absorpsi glukosa pada usus dan meningkatkan sensitivitas dari jaringan hati dan otot terhadap insulin sehingga terjadi peningkatan ambilan glukosa perifer dan penggunaannya. Dari semua efek ini, efek yang paling penting adalah efek pada glukoneogenesis (Triplitt, 2008; Cantrill, 2003; Lacy, 2008; Suherman, 2007; Katzung, 2006).

Sedangkan kaptopril merupakan inhibitor ACE. Adanya inhibisi ini akan menghambat pembentukan Ang II dari Ang I. Stimulasi

pembentukan Ang II itu sendiri terjadi saat baroreseptor yang ada di ginjal mendeteksi adanya penurunan tekanan darah. Sebagai respon dari keadaan tersebut dibentuklah Ang II yang bersifat sebagai vasokonstriktor sehingga dapat meningkatkan tekanan darah. Selain itu, Ang II juga dapat menstimulasi pelepasan aldosteron sehingga terjadi retensi air dan Na yang juga akan meningkatkan tekanan darah. Jika Ang II dihambat pembentukannya, maka akan terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron yang menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah (Cantrill, 2003; Nafrialdi, 2007; Saseen, 2007; Lacy, 2008).

Selain bekerja pada RAS, ACEI juga bekerja pada sistem kinin. Melalui kerjanya pada sistem kinin, ACEI menghambat inaktivasi bradikinin yang merupakan vasodilator. Dihambatnya inaktivasi ini akan menyebabkan adanya akumulasi bradikinin sehingga terjadi vasodilatasi (Nafrialdi, 2007; Saseen, 2007; Lacy, 2008; Katzung, 2006). Selain itu, bradikinin juga dapat menstimulasi sintesis NO yang juga merupakan vasodilator (Corwin, 2001; Fink, 1998). Adanya vasodilatasi ini akan menurunkan tekanan darah.

Melalui kedua mekanisme tersebut, kaptopril memiliki kemampuan sebagai penurun tekanan darah sehingga dapat digunakan sebagai obat untuk terapi hipertensi. Namun sebenarnya efek dari kaptopril tidak hanya sekedar menurunkan tekanan darah. Studi menunjukkan bahwa kaptopril juga memiliki pengaruh terhadap kadar glukosa darah (Sweielu, 2004; Kurtz, 2004; Lam, 1998; Sjöholm, 2006; Sjöholm, 2007; Pollare, 1989). Efek pada kadar glukosa darah ini masih belum pasti karena ada penelitian yang mengatakan bahwa kaptopril menurunkan kadar glukosa darah, ada juga penelitian yang tidak mengatakan demikian. Berikut adalah penjelasan tentang mekanisme kaptopril dalam mempengaruhi kadar glukosa darah.

Pertama, adanya vasodilatasi akan meningkatkan aliran darah sehingga akan meningkatkan kontak antara insulin dengan reseptornya

(Lam, 1998). Selain itu, studi menunjukkan bahwa kaptopril juga dapat meningkatkan aliran darah secara spesifik ke ginjal dan pankreas, terutama ke sel islet pankreas (Sjoholm, 2006; Sjoholm, 2007). Sirkulasi pankreas sangat sensitif terhadap NO sehingga peningkatan produksi NO lokal dapat meningkatkan aliran darah ke pankreas (Sjoholm, 2007; Schupp, 2006). Adanya peningkatan aliran ini akan meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin dalam darah akan meningkat. Dengan begitu kadar glukosa darah akan menurun.

Kedua, adanya hambatan pembentukan Ang II akan mengurangi jumlah Ang II dalam darah. Selain bersifat sebagai vasokonstriktor, Ang II juga dapat memblokir sekresi insulin (Sjoholm, 2007). Karena itu, dengan dihambatnya pembentukan Ang II maka blokade terhadap sekresi insulin juga berkurang sehingga kadar insulin dalam darah akan meningkat dan glukosa darah akan menurun.

Ketiga, adanya akumulasi bradikinin dan NO akan menyebabkan terjadinya penurunan produksi glukosa hepatic dan pelepasan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) akibat inhibisi *endothelin-1* (ET-1) yang ada di dalam hepatosit. ET-1 bersifat glikogenolitik, merangsang pelepasan ACTH dari kelenjar pituitari, dan dapat menyebabkan resistensi insulin. Dengan dihambatnya ET-1, maka glikogenolisis, resistensi, dan pelepasan ACTH akan menurun (Lam, 1998). Penurunan pelepasan ACTH berarti penurunan sekresi glukokortikoid yang bersifat merangsang glukoneogenesis. Penurunan glikogenolisis berarti penurunan pemecahan glikogen menjadi glukosa (Lam, 1998; Sherwood, 2001). Dengan demikian maka kadar glukosa darah akan menurun.

Studi tentang efek antidiabetik kaptopril pada tikus sudah banyak dilakukan dan namun tidak semuanya memberikan hasil yang sama. Perbedaan spesies dan jenis kelamin hewan coba dapat memberikan hasil yang berbeda pula, yaitu ada yang menurunkan glukosa darah dan ada yang tidak menurunkan glukosa darah. Metode penelitiannya pun berbeda-

beda, ada yang secara intravena, ada yang secara per oral. Perbedaan ini dapat menyebabkan hasil yang berbeda.

Dari penelitian yang sudah dilakukan, pemberian kaptopril secara intravena dapat meningkatkan aliran darah ke sel  $\beta$  pankreas, meningkatkan kadar insulin, dan menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan tetapi tidak sama terhadap semua spesies hewan coba. Ada penelitian sejenis yang memberikan hasil peningkatan glukosa darah. Selain itu terdapat juga penelitian tentang efek kaptopril terhadap kadar glukosa yang dilakukan secara per oral dan hasilnya kaptopril tidak menurunkan kadar glukosa secara signifikan (Sjoholm, 2006; Sjoholm, 2007; Sjoholm, 2008; McGrowder, 2003) dan ada juga yang menyatakan bahwa kaptopril tidak merubah kadar insulin dalam keadaan basal, namun meningkatkan respon insulin 2-6 menit pada awal pemberian glukosa dan menurunkan respon insulin pada menit ke 30-90 setelah pemberian glukosa (Pollare, 1989).

## 2.7 Metode Pengujian

### 2.7.1 Uji Efek Antidiabetes (Penapisan,1993; Lenzen, 2008)

Uji efek antidiabetes dapat dilakukan dengan dua metode yaitu :

#### a. Metode TTGO

Hewan uji yang telah dipuaskan 20-24 jam diberi larutan glukosa per oral dan pada awal percobaan sebelum pemberian obat dilakukan pengambilan sampel darah sebagai kadar glukosa awal. Pengambilan sampel darah diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu. Keadaan hiperglikemia pada uji toleransi glukosa hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabetogen.

b. Metode uji dengan kerusakan pankreas

Metode ini dilakukan dengan memberikan diabetogen yang dapat menyebabkan pankreas hewan uji rusak sehingga terkondisi seperti pada penderita DM. Diabetogen yang banyak digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari.

Aloksan adalah suatu senyawa yang sering digunakan sebagai induktor hewan percobaan menjadi diabetik. Prinsip metode ini adalah induksi diabetes pada hewan uji dengan memberikan suntikan aloksan monohidrat secara intravena.

#### 2.7.2 Metode Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah (Rizka, 2000; Nuraini, 2001)

Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan 3 cara, yaitu :

a. Metode reduksi-oksidasi

Pengukuran glukosa didasarkan pada sifatnya sebagai pereduksi dalam larutan alkali panas. Metode ini tidak spesifik karena adanya zat-zat bukan glukosa yang juga bersifat mereduksi. Walaupun demikian di beberapa negara berkembang, metode ini masih digunakan dalam pemeriksaan glukosa dalam urin.

b. Metode kondensasi (*O-Toluidine Methods*) (Dubowski, 2008)

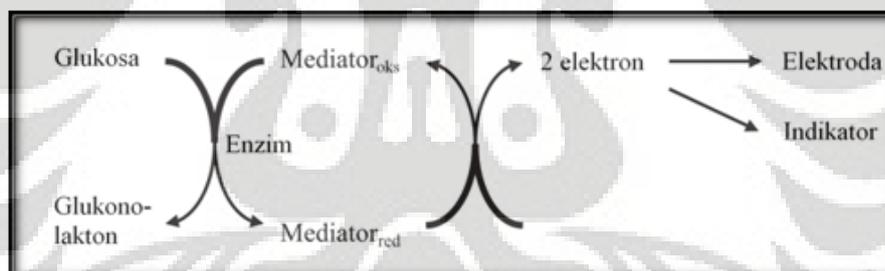
Berbagai senyawa amin aromatis seperti aniline, benzidin, 2-aminidifenil, dan o-toluidin bereaksi dengan glukosa dalam larutan asam asetat panas membentuk derivat-derivat yang berwarna. Karena senyawa amin aromatis lain diduga bersifat karsinogenik, maka pemakaian reagen hanya terbatas pada o-toluidin.

O-toluidin berkondensasi dengan gugus aldehid dari glukosa membentuk campuran setimbang dari glikosamin dan basa Schiff. Reaksi

selanjutnya menghasilkan suatu campuran kromogen biru-hijau dengan adsorpsi maksimum 630 nm. Intensitas warna memberikan sensitifitas yang tinggi. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

- c. Metode enzimatik ( Hones, Muller, Surridge, 2008; Raphael, 1983; Roche, 2009; Roche, 2007)

Metode ini menggunakan enzim-enzim yang bekerja secara spesifik pada glukosa, karena itu metode ini memberikan hasil yang relatif lebih tepat dibandingkan dengan metode sebelumnya. Pemeriksaan kadar glukosa secara enzimatik ini dapat dilakukan dengan menggunakan alat glukometer, yaitu berdasarkan metode elektrokimia atau fotometri yang disebabkan oleh reaksi dari glukosa dengan bahan pereaksi glukosa pada elektrode strip uji. Strip uji mengandung enzim pengoksidasi glukosa, mediator, dan bahan lainnya. Fungsi dari mediator adalah sebagai penerima elektron.

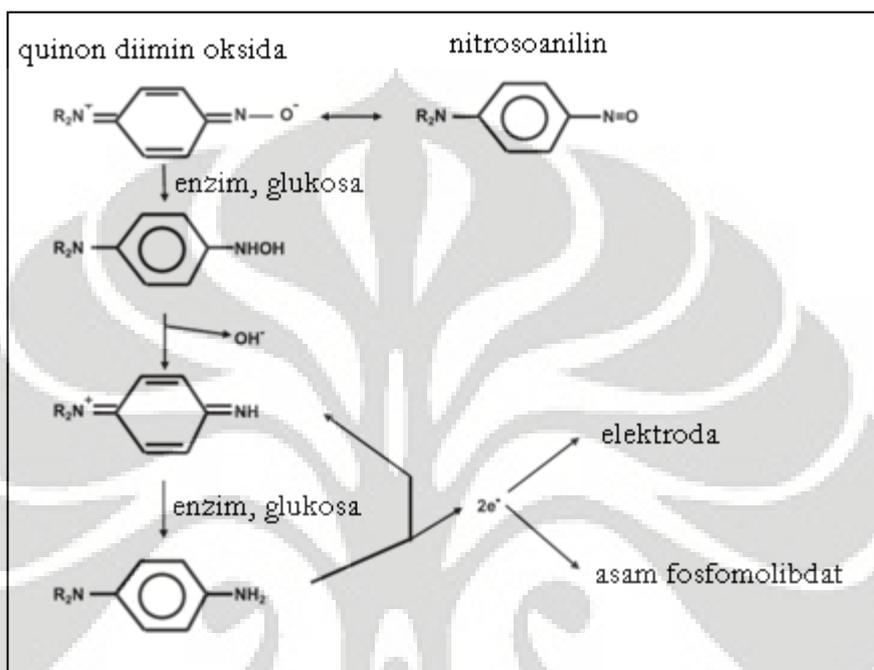


[Sumber : Telah diolah kembali dari Hones, Muller, Surridge, 2008]

Gambar 2.1. Skema Reaksi yang Terjadi dalam Strip Uji

Prinsip kerja dari alat glukometer adalah reaksi reduksi oksidasi. Sampel darah yang diteteskan akan diserap masuk ke dalam ujung strip uji berdasarkan reaksi kapiler, lalu glukosa dalam darah akan teroksidasi oleh enzim dan mediator akan tereduksi. Mediator akan kembali dioksidasi oleh senyawa yang dapat memberi warna (glukometer fotometri) atau mediator

akan dioksidasi dan melepaskan elektron (glukometer elektrokimia). Salah satu contoh dari glukometer adalah glukometer *AccuChek<sup>®</sup> Active* dari Roche yang merupakan glukometer fotometri. Enzim yang digunakan adalah glukosa dehidrogenase-PQQ dengan mediator quinon diimin oksida dan senyawa pemberi warna asam fosfomolibdat.



[Sumber : Telah diolah kembali dari Hones, Muller, Surridge, 2008]

Gambar 2.2. Skema Reaksi yang Terjadi pada *AccuChek Active<sup>®</sup>*

Metode ini sering digunakan karena pengerjaannya cepat dan mudah. Selain itu, hasilnya cukup akurat dan hanya menggunakan sedikit sampel darah. Berikut ini adalah kriteria dari glukometer *AccuChek<sup>®</sup> Active*:

- a. Keterulangan : Impresisi rata-rata < 2%, koefisien variasi 1,4%
- b. Limit deteksi : 10 mg/dL
- c. Kisaran pengukuran : Metode pengukuran linear dalam kisaran 10-600 mg/dL
- d. Kalibrasi : menggunakan *Code Chip*

## BAB 3

### BAHAN DAN CARA KERJA

#### 3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi FMIPA UI selama lebih kurang 4 bulan dari bulan Februari sampai Mei 2010.

#### 3.2 Alat dan bahan

##### 3.2.1 Alat

Alat yang digunakan adalah sebagai berikut : sonde lambung, spuit (Terumo), timbangan analitik (Carat Series), timbangan tikus (AND), *surgical blade* (Lotus), glukometer *Accu Chek Active*<sup>®</sup> (Roche), dan alat-alat gelas

##### 3.2.2 Bahan

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus albino jantan Sprague Dawley berumur 2 – 3 bulan dengan berat badan 130-220 gram sebanyak dua puluh lima ekor (Harmita, 2008). Hewan uji diperoleh dari Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.

Bahan yang digunakan adalah sebagai berikut : metformin HCl (Kalbe Farma), kaptopril (Kalbe Farma), akuades, alkohol 70%, glukosa monohidrat (Merck).

### 3.3 Cara Kerja

#### 3.3.1 Penetapan Dosis (Triplitt, 2008; Harmita, 2008; Rizka,2000; Nuraini, 2001)

Variasi dosis pada kelompok hewan uji diperlukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan aktivitas kerja obat pada dosis yang berbeda. Dosis metformin dan kaptopril dipilih berdasarkan dosis normal pada manusia, yaitu 500 mg untuk metformin (90 mg/200 g bb tikus) dan 25-50 mg untuk kaptopril (4,5-9 mg/200 g bb tikus). Pemilihan dosis ini dibuat sesuai dengan dosis normal pada manusia karena dalam penelitian ini ingin diketahui apakah pada dosis normal tersebut obat aman digunakan secara bersamaan. Karena itu, dosis dan kondisi pemberian obat disesuaikan dengan kondisi pasien DM yang mengalami hipertensi sesungguhnya.

Metformin HCl diberikan dalam bentuk larutan sesuai dosis oral efektif pada manusia (500 mg) yang dikonversikan berdasarkan konversi Paget dan Barnes yaitu dosis untuk setiap 200 g berat badan tikus setara dengan 0,018 kali dosis manusia dan dikalikan faktor farmakokinetik 10.

$$\text{Dosis tikus (200 g)} = 500 \text{ mg} \times 0,018 \times 10 = 90 \text{ mg}$$

Kaptopril diberikan dalam bentuk larutan sesuai dosis oral efektif pada manusia (dosis awal 12,5-25 mg) yang dikonversikan berdasarkan konversi Paget dan Barnes yaitu dosis untuk setiap 200 g berat badan tikus setara dengan 0,018 kali dosis manusia dan dikalikan faktor farmakokinetik 10.

$$\text{Dosis I (200 g)} = 25 \text{ mg} \times 0,018 \times 10 = 4,5 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis II (200 g)} = 50 \text{ mg} \times 0,018 \times 10 = 9 \text{ mg}$$

Glukosa yang umum digunakan untuk uji TTGO adalah glukosa anhidrat dengan dosis 2 g/kg BB. Pada penelitian ini digunakan glukosa monohidrat sehingga harus dilakukan konversi dosis terlebih dahulu. Dosis glukosa monohidrat untuk tikus pada uji TTGO adalah

$$\frac{\text{BM glukosa monohidrat}}{\text{BM glukosa anhidrat}} \times \text{dosis glukosa anhidrat}$$

$$\frac{198}{180} \times 2 \text{ g/kg BB} = 2,2 \text{ g/kg BB}$$

Untuk tikus 200 g dosisnya adalah  $0,2 \times 2,2 \text{ g} = 0,44 \text{ g}/200 \text{ g}$

### 3.3.2 Persiapan Bahan Uji

#### 1) Pembuatan larutan metformin HCl

Serbuk metformin HCl ditimbang sebanyak 720 mg, lalu dilarutkan dalam akuades sampai 8 ml sehingga diperoleh konsentrasi larutan 90 mg/ml.

#### 2) Pembuatan larutan kaptopril

Serbuk kaptopril ditimbang sebanyak 180 mg, lalu dilarutkan dengan akuades sampai 20 ml sehingga diperoleh konsentrasi larutan 9 mg/ml.

#### 3) Pembuatan larutan glukosa

Glukosa monohidrat ditimbang 3,52 g lalu dilarutkan dalam akuades sampai 8 ml. Konsentrasi larutan glukosa yang diperoleh 440 mg/ml.

### 3.3.3 Persiapan Hewan Uji

Tikus dipilih sebagai hewan uji dengan beberapa pertimbangan yaitu harganya relatif murah, mudah didapat, mudah dalam penanganan dan pemeliharaannya dibanding hewan uji lain seperti anjing atau kelinci. Pemilihan jenis kelamin jantan dilakukan untuk menghindari pengaruh hormonal yang umumnya terjadi pada tikus betina yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah (Suherman, 2007).

Tikus diaklimatisasi selama 14 hari. Aklimatisasi bertujuan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan baru dan meminimalisir efek stress pada tikus yang dapat berpengaruh pada metabolisme sehingga dapat mengganggu penelitian (Harmita, 2008).

Setiap tikus diberi makan dan ditimbang berat badannya setiap hari. Tikus yang digunakan dalam penelitian harus sehat dengan tanda-tanda bulu tidak berdiri dan berwarna putih bersih, mata jernih, tingkah laku normal, dan mengalami peningkatan berat badan dalam batas tertentu yang diukur secara rutin.

Dalam penelitian ini obat uji yang digunakan adalah kaptopril, yaitu ingin diketahui pengaruhnya terhadap penurunan glukosa darah oleh metformin. Untuk itu diperlukan kontrol metformin, yaitu kelompok tikus yang hanya diberi metformin saja dan kontrol kaptopril, yaitu kelompok tikus yang hanya diberi kaptopril saja. Selain itu diperlukan juga kontrol normal, yaitu kelompok tikus yang tidak diberi obat apapun.

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Tikus yang sudah dipilih dikelompokkan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan lima kelompok perlakuan sehingga jumlah ulangan tiap kelompok ditentukan berdasarkan rumus empiris Federer sebagai berikut (Sastroasmoro, 1995):

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

$$(5 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = banyak sampel

Jadi jumlah tikus dalam tiap kelompok adalah minimal 5 ekor .

Tabel 3.1 Tabel Pembagian Kelompok Hewan Coba

Kelompok	perlakuan	Jumlah tikus (ekor)
N (kontrol normal)	Diberi glukosa (440 mg/200 g BB tikus)	5
M (kontrol metformin)	Diberi metformin (90 mg/200 g BB tikus) dan glukosa (440 mg/200 g BB tikus)	5
K (kontrol kaptopril)	Diberi kaptopril (9 mg/200 g BB tikus) dan glukosa (440 mg/200 g BB tikus)	5
MK1 (interaksi dosis 1)	Diberi kaptopril (4,5 mg/200 g BB tikus), metformin (90 mg/200 g BB tikus), dan glukosa (440 mg/200 g BB tikus)	5
MK2 (interaksi dosis 2)	Diberi kaptopril (9 mg/200 g BB tikus), metformin (90 mg/200 g BB tikus), dan glukosa (440 mg/200 g BB tikus)	5

#### 3.3.4 Percobaan (Penapisan, 1993)

Penggunaan metformin sebagai antidiabetik ditujukan untuk penderita DM tipe 2 yang kemampuannya dalam menghasilkan insulin sudah berkurang atau reseptornya sudah mengalami resistensi. Karena itu, penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode TTGO untuk mengetahui kemampuan jaringan atau reseptor insulin dalam menarik glukosa masuk.

Untuk mendapatkan kurva TTGO yang baik, maka sebelum perlakuan tikus harus dipuasakan terlebih dahulu untuk mendapatkan kadar glukosa darah puasa sebagai kadar glukosa awal ( $T_0$ ). Selain itu, proses puasa juga dilakukan sebagai usaha untuk menyamaratakan  $T_0$  tiap tikus.

Setelah didapatkan kadar glukosa puasa, tikus segera diberi larutan uji dan setelah itu ditunggu selama 1 jam dengan harapan obat sudah terabsorpsi semuanya. Waktu 1 jam juga disesuaikan dengan keadaan pasien yang sesungguhnya, yaitu kaptopril dikonsumsi 1 jam sebelum makan karena absorpsinya akan terganggu dengan adanya makanan. Selama 1 jam tersebut, tikus diamati aktivitas dan kondisinya untuk melihat apakah ada efek dari obat yang menyebabkan perubahan tingkah laku dari tikus tersebut. Setelah itu, kadar glukosa kembali diperiksa untuk mengetahui kadar glukosa 1 jam setelah pemberian obat ( $T_1$ ).

Segera setelah diukur kadar  $T_1$ , semua tikus tiap kelompok diberi larutan glukosa. Pengukuran kadar glukosa darah kembali dilakukan pada menit ke 30, 60, 90, 120, dan 150 setelah pemberian glukosa untuk melihat perubahan kadar glukosa yang terjadi setelah pemberian glukosa ( $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$ ,  $T_{120}$ ,  $T_{150}$ ). Pengambilan sampel darah dilakukan dengan cara membuat torehan pada vena ekor tikus. Cara ini dipilih karena praktis, mudah, dan tidak membutuhkan waktu yang lama serta tikus tidak perlu dianestesi. Pengambilan darah dilakukan tiap 30 menit sehingga akan sangat merepotkan jika tikus harus dianestesi berulang-ulang. Sampel darah yang diperlukan juga hanya sedikit, yaitu 1 tetes karena pemeriksaan dilakukan menggunakan alat glukometer.

Prosedur :

1. Tikus dipuasakan selama 20-24 jam dengan tetap diberi air minum.
2. Kadar glukosa puasa setiap kelompok diukur (kadar glukosa darah  $T_0$ ) lalu segera berikan larutan obat pada setiap kelompok tersebut. Larutan obat diberikan menggunakan sonde lambung. Kadar glukosa darah yang didapat merupakan kadar glukosa darah awal.

**Universitas Indonesia**

3. Setelah diberikan larutan obat, 1 jam kemudian kadar glukosa darah setiap kelompok tikus kembali diukur (kadar glukosa darah  $T_1$ ), lalu segera diberikan larutan glukosa pada setiap kelompok tersebut. Larutan glukosa diberikan dengan menggunakan sonde lambung. Kadar glukosa darah yang didapat merupakan kadar glukosa darah yang terjadi 1 jam setelah pemberian obat.
4. Selanjutnya, kadar glukosa darah setiap kelompok tikus diukur setiap 30 menit selama 2,5 jam (kadar glukosa darah  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$ ,  $T_{120}$ , dan  $T_{150}$ ). Kadar glukosa yang didapat merupakan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian glukosa.

### 3.3.5 Pengambilan Sampel Darah (Marc, 2000)

1. Tikus dimasukkan ke dalam kotak hewan sehingga tikus tidak dapat bergerak.
2. Ekor tikus dibersihkan dengan air hangat  $\pm 40^{\circ}\text{C}$  untuk mendilatasi pembuluh darah.
3. Darah diambil dari pembuluh darah vena ekor tikus dengan cara membuat torehan menggunakan *surgical blade*.
4. Darah diteteskan ke strip uji glukometer dan selanjutnya dibaca hasil pada glukometer.

### 3.3.6 Pengolahan Data

Data diolah secara statistik menggunakan SPSS. Analisis yang digunakan adalah uji distribusi normal (uji *Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas (uji *Levene*). Jika data yang diperoleh dinyatakan terdistribusi normal dan homogen, uji dilanjutkan dengan analisis varian satu arah (ANOVA). Jika terdapat perbedaan yang signifikan, maka dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT). Jika data yang diperoleh dinyatakan tidak terdistribusi normal dan homogen, uji dilanjutkan dengan analisis non parametrik *Kruskal-Wallis*. Jika terdapat perbedaan yang bermakna, uji dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

## BAB 4

### HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 4.1. Tabel Kadar Glukosa Rata-Rata Seluruh Kelompok Hewan Uji

Waktu	Kadar glukosa darah rata-rata seluruh kelompok hewan uji				
	N	M	K	MK1	MK2
T <sub>0</sub>	88 ± 13,95	77 ± 6,12	89 ± 17,10	92 ± 17,8	85 ± 8,8
T <sub>1</sub>	84 ± 5,39	79 ± 9,56	91 ± 8,60	76 ± 6,56	78 ± 7,16
T <sub>30</sub>	168 ± 25,72	101 ± 3,43	166 ± 26,72	106 ± 14,48	108 ± 23,75
T <sub>60</sub>	105 ± 6,56	82 ± 10,76	120 ± 11,84	99 ± 13,40	92 ± 17,58
T <sub>90</sub>	92 ± 9,06	87 ± 5,57	106 ± 10,48	92 ± 8,86	91 ± 8,86
T <sub>120</sub>	90 ± 12,11	90 ± 14,13	99 ± 8,43	104 ± 15,22	92 ± 10,85
T <sub>150</sub>	84 ± 10,93	85 ± 8,41	94 ± 11,80	89 ± 8,29	93 ± 7,35

Keterangan : N = kelompok normal, M = kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2, T<sub>0</sub> = awal pengambilan darah (puasa), T<sub>30</sub> = 30 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>1</sub> = 1 jam setelah pemberian obat, T<sub>60</sub> = 60 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>90</sub> = 90 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>120</sub> = 120 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>150</sub> = 150 menit setelah pemberian glukosa

#### 4.1 Pada T<sub>0</sub>

Dari hasil pemeriksaan kadar T<sub>0</sub>, didapatkan kadar T<sub>0</sub> rata-rata yang cukup beragam. Hal ini diakibatkan oleh adanya variasi biologis sehingga tidak mungkin didapat kadar T<sub>0</sub> yang tepat sama antar tikus yang berbeda. Walaupun demikian, variasi yang terjadi tidak akan terlalu besar jika tikus yang digunakan merupakan tikus yang sehat. Untuk itu data perlu diuji secara statistik untuk mengetahui apakah kadar T<sub>0</sub> yang didapat terdistribusi normal, bervariasi homogen, dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Dari hasil statistik, ternyata data terdistribusi normal dan bervariasi homogen. Selain itu, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok

perlakuan. Berarti kadar  $T_0$  ini walaupun terlihat beragam tetapi masih termasuk homogen sehingga layak untuk digunakan sebagai kadar glukosa darah awal dalam penelitian ini.

#### 4.2 Pada $T_1$

Kadar  $T_1$  memperlihatkan efek obat terhadap kadar  $T_0$ . Jika pada  $T_0$  tidak terdapat perbedaan yang bermakna, lalu pada  $T_1$  terdapat perbedaan yang bermakna, berarti ada kerja dari obat yang merubah kadar glukosa darah.

Dari hasil pemeriksaan, terlihat ada perbedaan pada kelompok K, yaitu kadar  $T_1$  kelompok K lebih tinggi dari kelompok lainnya. Berarti obat pada kelompok K, yaitu kaptopril, dapat meningkatkan kadar  $T_0$ . Selanjutnya, untuk membuktikan perbedaan ini dilakukan uji statistik.

Dari hasil statistik, kadar  $T_1$  ternyata terdistribusi normal, homogen, dan ada perbedaan yang bermakna. Perbedaan tersebut terdapat antara kelompok M, MK1, dan MK2 dengan kelompok K. Perbedaan terjadi karena kadar  $T_1$  kelompok K lebih tinggi (terjadi peningkatan kadar glukosa darah) dari kadar  $T_1$  kelompok M, MK1, dan MK2 (terjadi penurunan kadar glukosa darah). Pada kontrol N sendiri tidak terdapat perbedaan dengan kelompok manapun karena kadar  $T_1$  kelompok N tidak mengalami perubahan. Peningkatan yang dialami kelompok K dan penurunan yang dialami kelompok M, MK1, dan MK2 hanya sedikit sehingga masih dianggap sama dengan kelompok N. Namun antara kelompok K dan kelompok M, MK1, dan MK2 sudah ada perbedaan karena yang 1 meningkat yang 1 menurun.

#### 4.3 Pada $T_{30}$

Kadar  $T_{30}$  memperlihatkan kenaikan kadar glukosa darah setelah pemberian glukosa. Dari hasil pemeriksaan, terlihat adanya peningkatan kadar glukosa darah dari sebelum diberi glukosa dengan setelah diberi glukosa. Pada kelompok N dan M kenaikannya cukup tinggi, sedangkan pada kelompok M, MK1, dan MK2 kenaikannya hanya sedikit. Hal ini menunjukkan metformin

sudah bekerja dalam menurunkan kadar glukosa darah, sedangkan kaptopril sendiri belum terlihat efeknya dalam meningkatkan atau menurunkan kadar glukosa darah karena peningkatannya masih sama dengan normal.

Pada menit ke 30 ini, terlihat standar deviasi (SD) dari kadar glukosa darah cukup besar dibanding sebelumnya. Hal ini menandakan adanya variasi terhadap absorpsi glukosa dan kecepatan eliminasi glukosa dari dalam darah. SD yang besar ini tidak terjadi pada kelompok M yang berarti metformin bekerja dengan baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan respon tiap individu yang tidak terlalu berbeda, sedangkan pada kelompok K terdapat SD yang besar. Berarti tiap individu memberikan respon yang bervariasi terhadap kaptopril. Hal ini diperkuat dengan melihat SD pada kelompok MK1 dan MK2, yaitu SD menjadi lebih besar dibanding dengan SD kelompok M.

Dari hasil analisis statistik, terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar  $T_{30}$  antar kelompok uji. Perbedaan tersebut terjadi antara kelompok N dengan kelompok M, MK1, dan MK2, yaitu kadar  $T_{30}$  kelompok M, MK1, dan MK2 lebih rendah dari N. Selain itu, perbedaan juga terjadi antara kelompok K dengan kelompok M, MK1, dan MK2, yaitu kadar  $T_{30}$  kelompok M, MK1, dan MK2 lebih rendah dari K. Hal ini juga diperkuat dengan tidak adanya perbedaan antara kelompok N dan K. Antara kelompok M, MK1, dan MK2 juga tidak ada perbedaan. Dengan begitu, pada 30 menit setelah pemberian glukosa, kenaikan kadar glukosa darah oleh kaptopril setara dengan kenaikan kadar glukosa darah pada tikus normal, sedangkan kenaikan kadar glukosa darah oleh metformin lebih rendah dari pada normal. Selain itu, pada menit ke 30 ini belum terjadi interaksi antara metformin dan kaptopril yang dapat merubah kadar glukosa darah.

#### 4.4 Pada $T_{60}$

Pada menit ke 60, kadar  $T_{60}$  dari kelompok M, MK1, dan MK2 masih lebih rendah dari kelompok N dan K, yaitu kelompok M terendah diikuti kelompok MK2 lalu MK1. Sedangkan kadar  $T_{60}$  kelompok K ternyata paling tinggi diantara semua kelompok dan berbeda dari kelompok N yang berarti kaptopril sudah mulai bekerja meningkatkan kadar glukosa darah. Selain itu,

**Universitas Indonesia**

interaksi sudah mulai terjadi dilihat dari kadar  $T_{60}$  kelompok MK1 dan MK2 lebih tinggi dari kelompok M.

Dari hasil statistik, kadar  $T_{60}$  antara kelompok N dengan kelompok MK1 dan MK2 sudah tidak ada perbedaan lagi sedangkan pada  $T_{30}$  masih berbeda. Berarti ada peningkatan kadar glukosa darah kelompok interaksi sehingga kadar glukosa darah yang terjadi tidak berbeda lagi dengan normal walaupun belum terdapat perbedaan antara kadar  $T_{60}$  kelompok N dan K. Mungkin peningkatan kelompok K belum terlalu tinggi sehingga secara statistik masih dianggap sama dengan N. Pada menit ke 60 ini berarti kaptopril sudah mulai bekerja namun belum terlihat jelas efeknya.

Pada menit ke 60 ini juga terdapat perbedaan antara kadar  $T_{60}$  MK1 dan M, yaitu MK1 lebih tinggi dari M. Namun perbedaannya sangat kecil ( $\text{sig} = 0,047$ ) sehingga bisa dianggap tidak berbeda. Hal ini juga diperkuat dengan tidak adanya perbedaan antara MK1 dan MK2, dan tidak adanya perbedaan antara MK2 dan M. Kembali lagi hal ini disebabkan oleh kaptopril yang sudah mulai bekerja meningkatkan kadar glukosa darah. Peningkatan ini belum bisa dibilang berbeda dengan M walaupun sudah sama dengan N. Dengan begitu, pada menit ke 60 ini sudah terlihat adanya interaksi namun secara statistik belum interaksi ini belum bermakna.

#### 4.5 Pada $T_{90}$

Pada menit ke 90, kadar  $T_{90}$  kelompok K masih terlihat paling tinggi sedangkan antara kelompok N, M, MK1, dan MK2 sudah terlihat hampir sama. Berarti kerja metformin sudah berhenti atau karena kadar glukosa darah sudah normal maka metformin tidak bekerja lagi. Secara statistik, sudah tidak ada perbedaan lagi antara N dan kelompok M, MK1, dan MK2. Berarti benar pada menit ke 90 ini metformin sudah berhenti menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, pada menit ke 90 ini terdapat perbedaan antara N dan K, yaitu kadar  $T_{90}$  kelompok K lebih tinggi dari N. Hal ini menunjukkan bahwa pada menit ke 90 ini efek peningkatan glukosa darah dari kaptopril sudah terlihat jelas. Namun kelompok MK1 dan MK2 tidak berbeda dengan M. Hal ini disebabkan karena kerja

dari metformin yang menjaga kestabilan glukosa darah normal (Suherman, 2007). Jadi walaupun kaptopril meningkatkan glukosa darah, efek ini akan segera dilawan oleh metformin.

#### 4.6 Pada T<sub>120</sub>

Pada menit ke 120, kadar T<sub>120</sub> tiap kelompok sudah tidak terlihat berbeda kecuali MK1 yang terlihat lebih tinggi dibanding lainnya. Hal ini bisa disebabkan karena kaptopril masih bekerja meningkatkan glukosa darah. Secara statistik, ternyata sudah tidak ada perbedaan lagi antara semua kelompok. Berarti walaupun terlihat lebih tinggi, MK1 sudah sama dengan kelompok lainnya yang menunjukkan bahwa kaptopril sudah tidak bekerja lagi. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya (Pollare, 1989) yang menyatakan bahwa kaptopril menurunkan respon insulin pada menit ke 30-90 setelah pemberian glukosa.

#### 4.7 Pada T<sub>150</sub>

Pada menit ke 150, sudah tidak terlihat adanya perbedaan antar kelompok. Berarti pada menit ke 150 semua obat sudah berhenti bekerja. Secara statistik, juga didapatkan hasil tidak ada perbedaan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara oral kaptopril tidak dapat menurunkan kadar glukosa, sebaliknya ternyata kaptopril dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah oleh kaptopril terjadi pada menit ke 60-90 dan tidak ada perbedaan peningkatan glukosa darah oleh dosis 1 ataupun dosis 2. Hal ini bisa disebabkan karena adanya kejenuhan, yaitu dosis di atas dosis 1 tidak akan menyebabkan efek peningkatan yang lebih tinggi lagi karena reseptor sudah jenuh. Jika dilihat secara keseluruhan, kaptopril dapat meningkatkan kadar glukosa darah namun masih dalam batas yang normal sehingga tidak mempengaruhi kualitas terapi dari metformin.

## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### V.I Kesimpulan

Kaptopril dapat mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah dari metformin HCl 90 mg/200 g BB tikus dengan meningkatkan kadar glukosa darah pada menit ke 60 sampai menit ke 90 dan kekuatan peningkatan oleh kaptopril tersebut sama antara dosis 4,5 mg/200 g BB tikus dan 9 mg/200 g BB tikus.

#### V.II Saran

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan untuk melakukan penelitian sejenis dengan berbagai variasi dosis, jenis kelamin, dan waktu pengambilan darah agar dapat diketahui dengan lebih jelas pada menit keberapa sesungguhnya interaksi mulai terjadi dan mulai berhenti sehingga dapat dinilai tingkat keamanan dari penggunaan kedua obat tersebut.

## DAFTAR ACUAN

- Aronson, Doron., Rayfield, Elliot J. (2002). How Hyperglycemia Promotes Atherosclerosis : Molecular Mechanisms. *Cardiovascular Diabetology*,1.
- Baxter, Karen. (2009). *Stockley's Drug Interactions*. London : Pharmaceutical Press.
- Cantrill, J.A., Wood, J. Diabetes Mellitus. *Dalam: Walker, R., C. Edwards.* (2003). *Clinical Pharmacy and Therapeutics* (3<sup>rd</sup> edition). New York: Churchill Livingstone.
- Corwin, Elizabeth J. (2001). *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Dubowski, Kurt M. (2008). An *o*-Toluidine Method for Body-Fluid Glucose Determination. *Clinical Chemistry*, 54, 1919-1920.
- Fink, G.D. Antihypertensive Drugs. *Dalam: Brody, T.M., J. Larner, K.P. Minneman.* (1998). *Human Pharmacology Molecular to Clinic*. St. Louis: Mosby.
- Fischbach, Frances Talaska. (1992). *Laboratory and Diagnostic Tests*. J.B. Lippincott Company.
- Fluttert, Marc., Dalm, Sergiu., Oitzl, Melly S. (2000). A Refined Method for Sequential Blood Sampling by Tail Incision in Rats. *Laboratory Animals*, 34, 372-378.
- Ganong, William F. (2000). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (ed 22). Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Harmita., Radji, Maksum. (2008). *Buku Ajar Analisis Hayati*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Hones, Joachim., Muller, Peter., SurrIDGE, Nigel. (2008). The Technology Behind Glucose Meters : Test Strips. *Diabetes Technology & Therapeutics*,10,1, S10-S26.
- Katzung, Bertram G. (2006). *Basic and Clinical Pharmacology*. Lange : Mc Graw Hill.
- Kim, Jeong-a., Montagnani, Monica., Kwang, Kon Koh., Quon, Michael J. (2006). Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. *Circulation*, 113, 1888-1904.
- Kurtz, Theodore W., Pravenec, Michal. (2006). Antidiabetic Mechanism of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonist : Beyond The Renin-Angiotensin System. *Journal of Hypertension*, 22, 2253-2261.
- Lacy, C.F., L.L. Armstrong, M.P. Goldman, L.L. Lance. (2008). *Drug Information Handbook 17<sup>th</sup> edition*. Ohio : Lexi-Comp Inc.
- Lam, Hing Chung., Lee, Jenn Kuen., Chiang, Hung Ting., Chuang, Ming Ju., Wang, Mei Chun. (1998). Is Captopril Induced Improvement of Insulin Sensitivity Mediated Via Endothelin?. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 31, S496 – S500.
- Lawrence, John C. JR. Insulin and Oral Hypoglycemic Agents. *Dalam* : Brody, T.M., J. Larner, K.P. Minneman. (1998). *Human Pharmacology Molecular to Clinic*. St. Louis: Mosby.
- Lenzen, S. (2008). The Mechanism of Alloxan- and Streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*, 216-226.
- Martindale The Extra Pharmacopoeia* (28<sup>th</sup> edition). (1982). London: The Pharmaceutical Press.

- McGrowder, Donovan., Ragoobirsingh, Dalip., Dasgupta, Tara. (2003). The Effect of Captopril on Blood Glucose, Plasma Insuline and Blood Pressure via a Nitrix Oxide Independent Mechanism in an Animal Model. *Diabetologia Croatica* , 22 ,127-129.
- Murray, Robert K., Graner, Daryl K., Mayes, Peter A., Rodwell, Victor W. (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry* (26<sup>th</sup> ed). New York : McGraw Hill.
- Nafrialdi. Antihipertensi. *Dalam: Gunawan,S.G., R.Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth.* (2007). *Farmakologi dan terapi*. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Nuraini, Maria Fatma. (2001). Pengaruh Sari Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* Linn) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan yang Diinduksi dengan Aloksan. *Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI*. Depok : Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Permana, Hikmat. (2009). *Komplikasi Kronik dan Penyakit Penyerta pada Diabetes*. Bandung : Dept. Internal Medicine Padjadjaran University Medical School /Hasan Sadikin Hospital.
- Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik. (1993). Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica.
- Pollare, T., Lithell, H., Berne, C. (1989). A Comparison of The Effects of Hydrochlorothiazide and Captopril on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 321, 868-873.
- Price, S. A., Wilson, L.M. (2000). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit* (Vol 2). Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC.
- Raphael, SS. (1983). *Lynch's Medical Laboratory Technology 4<sup>th</sup> edition*. Tokyo: WB. Saunders Company.

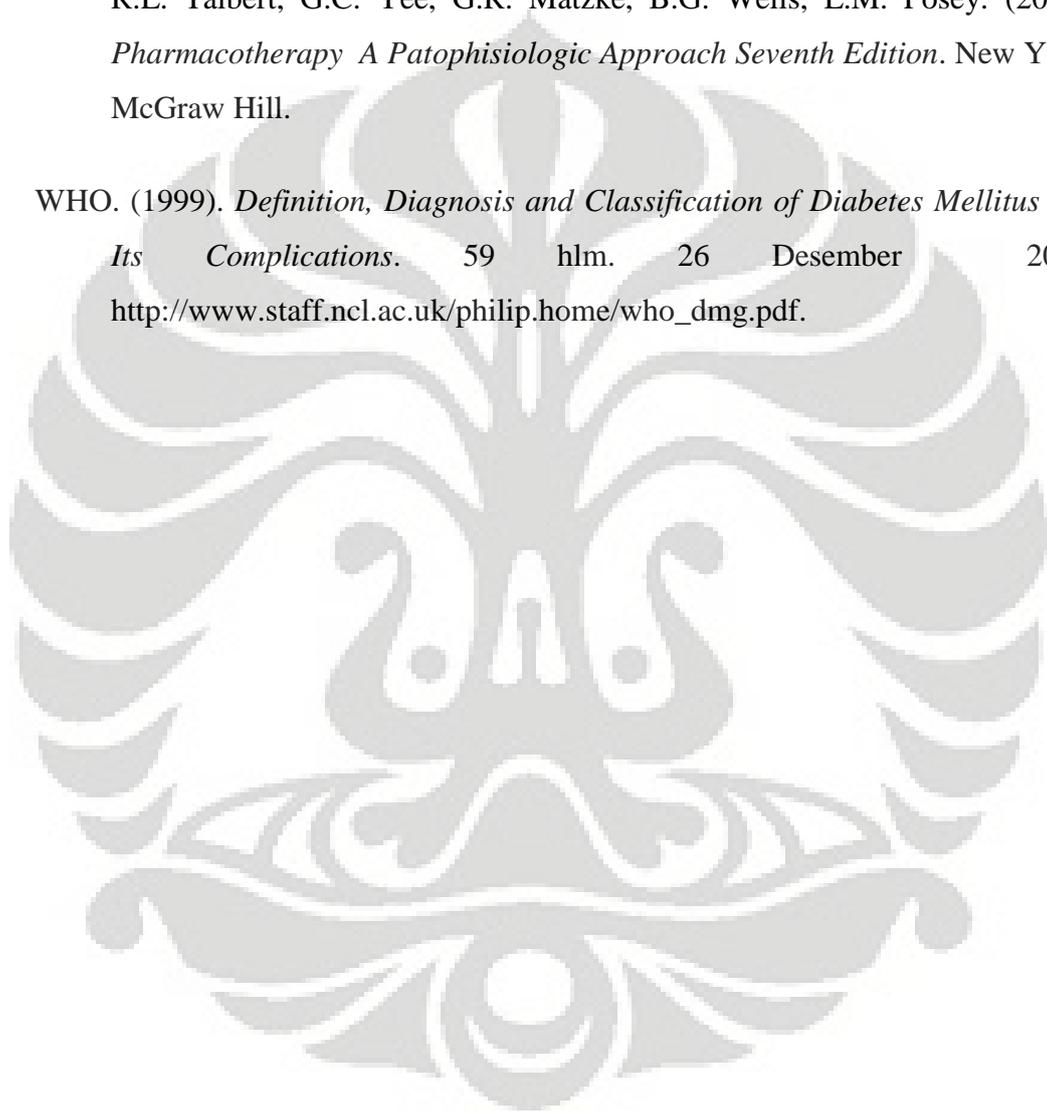
- Renatasari, A.D. (2009). Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Penderita Hipertensi dengan Diabetes Melitus di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. M. Ashari Pematang Tahun 2008. *Skripsi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah*. Surakarta : Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.
- Rizka. (2000). Pengaruh Infus Daun Mimba terhadap Glukosa Darah Tikus Putih yang Telah Diinduksi Aloksan. *Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Roche Diagnostics. (2009). *Accu-Chek Active; Test Strips*. Germany : Mannheim.
- Roche Diagnostics. (2007). *Accu-Chek Untuk Health Care Professional (HCP)*. 1 Juli 2010. [http://accuchek.roche.co.id/new/index.php?do=admin.prod\\_hcp](http://accuchek.roche.co.id/new/index.php?do=admin.prod_hcp).
- Saraf, M.E., Frohlich, E.D. Atherosclerosis, Large Arteries, and Cardiovascular Risk. *Dalam* : Borer, J.S. (2007). *Advanced in Cardiology*. New York : Karger.
- Sargel, Leon., Wu-Pong, Susanna., Yu, Andrew B.C. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. New York : Mc Graw Hills.
- Saseen, J.J., E.J. MacLaughlin. Hypertension. *Dalam*: Dipiro, J.T., R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey. (2008). *Pharmacotherapy a Patophysiologic Approach Seventh Edition*. New York: McGraw Hill.
- Sastroasmoro., Sudigdo., Ismael, Sofyan. (1995). *Dasar-dasar Metodologi Klinis*. Jakarta : Binarupa Aksara.
- Schupp,M., L.D.Lee, N.Frost, S.Umbreen. (2006). Regulation of Peroxysme Proliferator-Activated Receptor Gamma Activity by Losartan Metabolite. *Hypertension*, 47, 1-4.

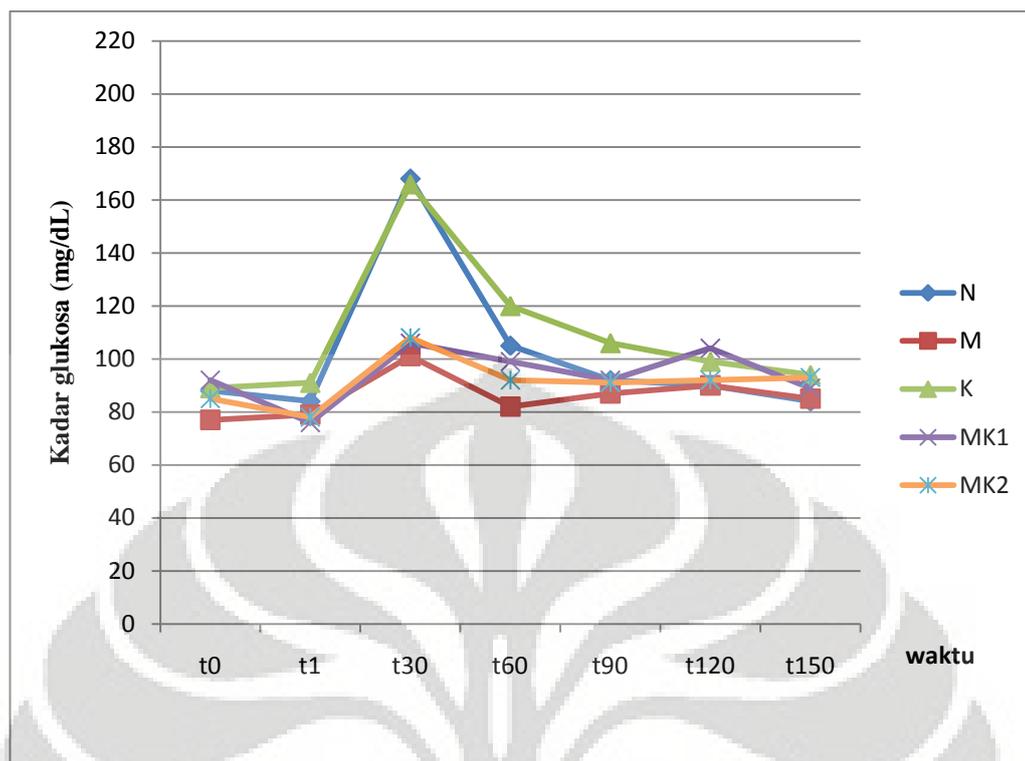
- Setiawati, Arini. Farmakokinetik Klinik. *Dalam* : Gunawan, S.G., R.Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth. (2007). *Farmakologi dan terapi*. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Setiawati, Arini. Interaksi obat. *Dalam*: Gunawan,S.G., R.Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sherwood, Laurale. (2001). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sjoholm, Ake., Jansson, Leif., Zhen, Huang. (2008). Gender-specific Regulation of Pancreatic Islet Blood Flow, Insuline Levels and Glycemia in Spontaneously Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Clinical Science*, 115, 35-42.
- Sjoholm, Ake., Jansson, Leif., Zhen, Huang. (2006). Pancreatic Islet Blood Flow is Selectively Enhanced by Captopril, Ibesartan and Pravastatin, and Suppressed by Palmitate. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 346, 26-32.
- Sjoholm, Ake., Jansson, Leif., Zhen, Huang. (2007). Vasoactive Drugs Enhanced Pancreatic Islet Blood Flow, Augment Insulin Secretion and Improve Glucose Tolerance in Female Rats. *Clinical Science*, 112, 69-76.
- Suherman, Suharti K. Estrogen, Antiestrogen, Progestin, dan Kontrasepsi Hormonal. *Dalam*: Gunawan,S.G., R.Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Suherman, Suharti K. Insulin dan antidiabetik oral. *Dalam*: Gunawan,S.G., R.Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Sweilelu, Waleed M., Akerz, Ola A., Jaradati, Nidal A. (2004). Pharmacological and Therapeutic Analysis of Antidiabetic and Antihypertensive Drugs Among Diabetic Hypertensive Patient in Palestine. *Journal of The Islamic University of Gaza*, (Natural Science Series), 12, 35-37.

Triplitt, C.I., C.A. Reasner, W.I. Isley. Diabetes Mellitus. *Dalam: Dipro, J.T., R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey. (2008). Pharmacotherapy A Patophysiologic Approach Seventh Edition. New York: McGraw Hill.*

WHO. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications*. 59 hlm. 26 Desember 2009. [http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmg.pdf](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf).





Keterangan : N = kelompok normal, M = kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2, T<sub>0</sub> = awal pengambilan darah (puasa), T<sub>30</sub> = 30 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>1</sub> = 1 jam setelah pemberian obat, T<sub>60</sub> = 60 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>90</sub> = 90 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>120</sub> = 120 menit setelah pemberian glukosa, T<sub>150</sub> = 150 menit setelah pemberian glukosa

Gambar 4.1. Grafik Kadar Glukosa Darah Rata-rata Seluruh Kelompok



Gambar 4.2. Glukometer *AccuChek® Active*

Tabel 4.2. Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada T<sub>1</sub>

kelompok	Nilai signifikansi (berbeda jika sig < 0,05)				
	N	M	K	MK1	MK2
N		0.349	0.160	0.111	0.274
M	0.349		0.025	0.487	0.869
K	0.160	0.025		0.005	0.018
MK1	0.111	0.487	0.005		0.594
MK2	0.274	0.869	0.018	0.594	

Keterangan : N = kelompok normal, M = kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2, T<sub>1</sub> = 1 jam setelah pemberian obat

Tabel 4.3. Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada T<sub>30</sub>

kelompok	Nilai signifikansi (berbeda jika sig < 0,05)				
	N	M	K	MK1	MK2
N		0.009	0.602	0.012	0.016
M	0.009		0.009	0.753	0.172
K	0.602	0.009		0.009	0.009
MK1	0.012	0.753	0.009		0.917
MK2	0.016	0.172	0.009	0.917	

Keterangan : N = kelompok normal, M = kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2, T<sub>30</sub> = 30 menit setelah pemberian glukosa

Tabel 4.4. Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada T<sub>60</sub>

kelompok	Nilai signifikansi (berbeda jika sig < 0,05)				
	N	M	K	MK1	MK2
N		0.008	0.077	0.429	0.117
M	0.008		0.000	0.047	0.213
K	0.077	0.000		0.015	0.002
MK1	0.429	0.047	0.015		0.415
MK2	0.117	0.213	0.002	0.415	

Keterangan : N = kelompok normal, M = kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2, T<sub>60</sub> = 60 menit setelah pemberian glukosa

Tabel 4.5. Tabel Perbedaan Antara Kelompok Hewan Uji Pada T<sub>90</sub>

kelompok	Nilai signifikansi (berbeda jika sig < 0,05)				
	N	M	K	MK1	MK2
N		0.345	0.032	0.895	0.818
M	0.345		0.004	0.414	0.471
K	0.032	0.004		0.024	0.020
MK1	0.895	0.414	0.024		0.921
MK2	0.818	0.471	0.020	0.921	

Keterangan : N = kelompok normal, M = kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2, T<sub>90</sub> = 90 menit setelah pemberian glukosa

## **Lampiran 1**

### **Penentuan Dosis Metformin HCl dan Kaptopril**

Dosis awal metformin HCl yang digunakan pada manusia adalah 500 mg 2-3 kali sehari.

Faktor konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018

Dosis untuk 200 g bb tikus setelah konversi adalah:

$$0,018 \times 500 \text{ mg/manusia} = 9 \text{ mg}/200 \text{ g bb tikus}$$

Faktor farmakokinetik yang digunakan adalah 10 sehingga dosis yang digunakan untuk percobaan adalah:

$$9 \text{ mg}/200 \text{ kgBB tikus} \times 10 = 90 \text{ mg}/200 \text{ g bb tikus}$$

Dosis awal kaptopril yang digunakan pada manusia adalah 12,5 - 25 mg 1-2 kali sehari.

Faktor konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018

Dosis untuk 200 g bb tikus setelah konversi adalah:

$$0,018 \times 25 \text{ mg/manusia} = 0,45 \text{ mg}/200 \text{ g bb tikus}$$

Faktor farmakokinetik yang digunakan adalah 10 sehingga dosis yang digunakan untuk percobaan adalah:

$$0,45 \text{ mg}/200 \text{ kgBB tikus} \times 10 = 4,5 \text{ mg}/200 \text{ g bb tikus}$$

Kelipatan dosis yang digunakan untuk kaptopril adalah 2. Dosis 1 adalah dosis pertama, dosis lain yang digunakan adalah 2 kali dosis pertama, sehingga dosis yang digunakan pada penelitian berturut-turut adalah:

Dosis 1 : 4,5 mg/200 g bb tikus

Dosis 2 : 2 x 4,5 mg/200 g bb tikus = 9 mg/200 g bb tikus

## Lampiran 2

### Pembuatan Larutan Uji Metformin dan Kaptopril

Untuk metformin

Dosis = 90 mg/200 g bb tikus

Untuk volume pemberian sejumlah 1 ml/200 g bb tikus, untuk tiap ml pemberian, mengandung bahan uji sejumlah :

$90 \text{ mg} : 1 \text{ ml} = 90 \text{ mg/ml}$

Sebanyak 720 mg serbuk metformin HCl ditimbang, kemudian dilarutkan dalam akuades samapai volume 8,0 ml, sehingga didapat konsentrasi 90 mg/ml

Untuk kaptopril

Dosis 1 = 4,5 mg/200 g bb tikus

Untuk volume pemberian sejumlah 0,5 ml/200 g bb tikus,

Untuk tiap ml pemberian, mengandung bahan uji sejumlah:

$4,5 \text{ mg} : 0,5 \text{ ml} = 9 \text{ mg/ml}$

Sebanyak 180 mg serbuk kaptopril ditimbang, kemudian dilarutkan dalam akuades sampai volume 20,0 ml, sehingga didapat konsentrasi 9 mg/ml.

Dosis 2 = 9 mg/200 g bb tikus

Untuk volume pemberian sejumlah 1 ml/200 g bb tikus,

Untuk tiap ml pemberian, mengandung bahan uji sejumlah:

$9 \text{ mg} : 1 \text{ ml} = 9 \text{ mg/ml}$

Sebanyak 180 mg serbuk kaptopril ditimbang, kemudian dilarutkan dalam akuades sampai volume 20,0 ml, sehingga didapat konsentrasi 9 mg/ml.

### Lampiran 3

### Sertifikat Analisis Metformin HCl



SRI

20038 Seregno (MI) Italy  
Via Leonardo da Vinci, 18/24  
Telefono 0362.321008-9  
Fax 0362.321015  
E-mail: effepi@effepi-pharm.it  
Cod. Fisc. e Part. IVA VAT: IT 02439910965

Messrs

PT ENSEVAL  
INDONESIA

Seregno, November 30 2009

*Certificate of Analysis*

METFORMIN HCL BP/EP  
BATCH NO. MT-B-02371009  
MFG DATE: NOVEMBER 2009 EXP DATE: NOVEMBER 2014 ✓

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
CHARACTERS	White crystals	White crystals
SOLUBILITY	Freely soluble in water slightly soluble in alcohol Practically insoluble in acetone and in methylene Chloride	Freely soluble in water slightly soluble in alcohol practically insoluble in Acetone and in methylene Chloride
IDENTIFICATION: A. MELTING POINT B. IR C. BY TLC	222°C to 226°C Concordant with Ref. Spectra obtained with metformin HCL RS The principal spot in the chromatogram obtained with Test solution should be similar in position colour and Size to principal spot in the chromatogram obtained With reference solution	223°C positive complies
D. COLOURATION WITH A-NAPHTHOL	A pink colour should develop	complies
E. REACTION OF CHLORIDES	Should be positive	complies
APPEARANCE OF SOLUTION	Solution S is clear and colourless	complies
RELATED SUBSTANCES (BY HPLC) a) Cyanoguanidine b) Other impurity	Not more than 0.02% Not more than 0.02%	0.003% 0.02%
HEAVY METALS LOSS ON DRYING SULPHATED ASH	Not more than 10ppm Not more than 0.5% Not more than 0.1%	Less than 10ppm 0.16% 0.05%
ASSAY ON DRY BASIS	Between 98.5% and 101.0% of C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub>	99.5%
PARTICLE SIZE	NLT 100.0% passing through 20 mesh	100.0%



Mr Giancarlo Bini - Quality Control Manager  
EFFEPI SRI

Lampiran 4  
Sertifikat Analisis Kaptopril

W061236

**CHANGZHOU XINHUA INDUSTRY GENERAL COMPANY**

*Certificate of Analysis*

Product Name:	Captopril	Cas No.:	62571-36-2
Manufacturing Date:	2009-04-20	Molecular Formula:	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>
Expiry Date:	2013-04-20	Molecular weight:	217.3
Batch No.:	20090420	Structure:	
Quantity:	200kg		
Specification standard:	USP27		

Test Items	Specifications	Results
1. Characteristics	A white or almost white crystalline powder	Pass
2. Identification	Positive	Positive
A. Melting point	105~108°C	105~106°C
B. Infrared absorption spectrophotometry	Compares with standard	Pass
C. Thin-layer chromatography	Compares with standard	Pass
D. Dissolve about 20mg in 2ml of water, add 0.5ml of 0.05M iodine	The colour is discharged immediately	Pass
3. Appearance of solution (0.5g in 25ml carbon dioxide free water)	Clear and colourless	Pass
4. PH of solution	2.0 to 2.6	2.2
5. Specific optical rotation (in ethanol)	-125° to +134°	-128.6°
6. Organic volatile impurities	Meet the requirements	Pass
7. Related substance		
7.1 Individual impurity (Captopril-disulphide)	Not more than 1.0%	0.29%
7.2 3-Mercapto-2-methyl propanoic acid	Not more than 0.1%	Pass
7.3 Any unknown impurity	Not more than 0.2%	Pass
7.4 Total other impurities	Not more than 0.5%	0.30%
8. Heavy metals	Not more than 20ppm	<20ppm
9. Loss on drying	Not more than 1.0%	0.11%
10. Sulphated ash	Not more than 0.2%	0.06%
11. Assay	98.0%~101.5%	99.45%
Storage	In an airtight container	

Conclusion:  
This batch of Captopril manufactured by CHANGZHOU XINHUA INDUSTRY GENERAL COMPANY is complies with the requirements of USP27.

10      50K      Wafan  
20      Wafan      OT      MCS

Report Method:      Page: Summary Report:      Printed: 7:37:16 AM      Page:      TCTR: P. 21

**Lampiran 5**  
**Sertifikat Analisis Glukosa Monohidrat**

**1.08346.1000 D(+)-Glucose monohydrate BP,DAB,Ph Eur,USP**  
**Batch K26369246**

	Spec. Values	Batch Values
Identity (IR-spectrum)	conforms	conforms
Appearance of solution	conforms	conforms
Acidity or alkalinity	conforms	conforms
Spec. rotation ( $\alpha$ 20/D; 10 %; water; calc. on anhydrous substance)	+52.6 - +53.2 °	+52.7 °
Chloride (Cl)	$\leq 0.005$ %	$\leq 0.005$ %
Sulphate (SO <sub>4</sub> )	$\leq 0.01$ %	$\leq 0.01$ %
Sulfite (as SO <sub>2</sub> )	conforms	conforms
Heavy metals (as Pb)	$\leq 0.0005$ %	$\leq 0.0005$ %
As (Arsenic)	$\leq 0.0001$ %	$\leq 0.0001$ %
Ba (Barium)	conforms	conforms
Ca (Calcium)	$\leq 0.01$ %	$\leq 0.01$ %
Cu (Copper)	$\leq 0.0025$ %	$\leq 0.0025$ %
Pb (Lead)	$\leq 0.00005$ %	$\leq 0.00005$ %
Zn (Zinc)	$\leq 0.0025$ %	$\leq 0.0025$ %
Foreign sugars, soluble starch, dextrans	conforms	conforms
Sulfated ash	$\leq 0.1$ %	$\leq 0.1$ %
Water	7.5 - 9.5 %	8.3 %
Endotoxines	$\leq 2.5$ I.U./g	$\leq 2.5$ I.U./g
Microbiological test	conforms	conforms

*Date of examination:* 26.03.1999

*Minimum shelf life:* 31.03.2004

Corresponds to DAB, Ph Eur, BP, USP .

Dr. Lang

Analytical laboratory

*This document has been produced electronically and is valid without a signature*

**Lampiran 6**  
**Uji Statistik Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok**  
**Hewan Uji Sebelum Perlakuan**

1. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji Sebelum Perlakuan

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji sebelum perlakuan terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Tests of Normality**

kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa N	.193	5	.200(*)	.901	5	.414
M	.209	5	.200(*)	.969	5	.868
K	.174	5	.200(*)	.986	5	.965
MK1	.200	5	.200(*)	.916	5	.501
MK2	.255	5	.200(*)	.923	5	.550

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji sebelum perlakuan terdistribusi normal

## 2. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji Sebelum Perlakuan

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji sebelum perlakuan bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

### Test of Homogeneity of Variances

glukosa			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.265	4	20	.316

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji sebelum perlakuan bervariasi homogen

### 3. Uji ANOVA Satu Arah Terhadap Kadar Glukosa Darah Antar Kelompok Hewan Uji Sebelum Perlakuan

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji sebelum perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

#### ANOVA

glukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	620.240	4	155.060	.844	.514
Within Groups	3673.200	20	183.660		
Total	4293.440	24			

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji sebelum perlakuan tidak berbeda secara bermakna

**Lampiran 7**  
**Uji Statistik Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok**  
**Hewan Uji Setelah Pemberian Obat**

1. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 1 Jam Setelah Pemberian Obat

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 1 jam setelah pemberian obat terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Tests of Normality**

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa	N	.270	5	.200(*)	.916	5	.502
	M	.299	5	.163	.856	5	.214
	K	.272	5	.200(*)	.942	5	.680
	MK1	.243	5	.200(*)	.896	5	.387
	MK2	.199	5	.200(*)	.918	5	.518

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 1 jam setelah pemberian obat terdistribusi normal

## 2. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 1 Jam Setelah Pemberian Obat

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 1 jam setelah pemberian obat bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

### Test of Homogeneity of Variances

glukosa			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.578	4	20	.682

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 1 jam setelah pemberian obat bervariasi homogen

### 3. Uji ANOVA Satu Arah Terhadap Kadar Glukosa Darah Antar Kelompok Hewan Uji 1 Jam Setelah Pemberian Obat

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 1 jam setelah pemberian obat

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

#### ANOVA

glukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	695.600	4	173.900	3.018	.042
Within Groups	1152.400	20	57.620		
Total	1848.000	24			

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 1 jam setelah perlakuan berbeda secara bermakna

#### 4. Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 1 Jam Setelah Pemberian Obat

##### Multiple Comparisons

Dependent Variable: glukosa  
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
N	M	4.600	4.801	.349	-5.41	14.61
	K	-7.000	4.801	.160	-17.01	3.01
	MK1	8.000	4.801	.111	-2.01	18.01
	MK2	5.400	4.801	.274	-4.61	15.41
M	N	-4.600	4.801	.349	-14.61	5.41
	K	-11.600(*)	4.801	.025	-21.61	-1.59
	MK1	3.400	4.801	.487	-6.61	13.41
	MK2	.800	4.801	.869	-9.21	10.81
K	N	7.000	4.801	.160	-3.01	17.01
	M	11.600(*)	4.801	.025	1.59	21.61
	MK1	15.000(*)	4.801	.005	4.99	25.01
	MK2	12.400(*)	4.801	.018	2.39	22.41
MK1	N	-8.000	4.801	.111	-18.01	2.01
	M	-3.400	4.801	.487	-13.41	6.61
	K	-15.000(*)	4.801	.005	-25.01	-4.99
	MK2	-2.600	4.801	.594	-12.61	7.41
MK2	N	-5.400	4.801	.274	-15.41	4.61
	M	-.800	4.801	.869	-10.81	9.21
	K	-12.400(*)	4.801	.018	-22.41	-2.39
	MK1	2.600	4.801	.594	-7.41	12.61

\* The mean difference is significant at the .05 level.

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$  antara kelompok M dan K, K dan MK1, K dan MK2

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji tersebut 1 jam setelah perlakuan berbeda secara bermakna

**Lampiran 8**  
**Uji Statistik Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok**  
**Hewan Uji Setelah Pemberian Glukosa**

1. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 30 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 30 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Tests of Normality**

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa	N	.389	5	.013	.731	5	.020
	M	.323	5	.095	.828	5	.133
	K	.213	5	.200(*)	.914	5	.490
	MK1	.192	5	.200(*)	.957	5	.786
	MK2	.248	5	.200(*)	.908	5	.454

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$

Kesimpulan: Ho ditolak sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 30 menit setelah pemberian glukosa tidak terdistribusi normal

## 2. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 30 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 30 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan :  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

### Test of Homogeneity of Variances

glukosa

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.886	4	20	.152

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 30 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen

### 3. Uji *Kruskal-Wallis* Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 30 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 30 menit setelah perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

#### Test Statistics(a,b)

	glukosa
Chi-Square	17.143
df	4
Asymp. Sig.	.002

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: kelompok

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 30 menit setelah pemberian glukosa berbeda secara bermakna

#### 4. Uji *Mann-Whitney* Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 30 menit Setelah Pemberian Glukosa

##### Kelompok N dan M

Test Statistics(b)	
	glukosa
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

##### Kelompok N dan MK2

Test Statistics(b)	
	glukosa
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-2.410
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

##### Kelompok N dan K

Test Statistics(b)	
	glukosa
Mann-Whitney U	10.000
Wilcoxon W	25.000
Z	-.522
Asymp. Sig. (2-tailed)	.602
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.690(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

##### Kelompok M dan K

Test Statistics(b)	
	glukosa
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

##### Kelompok N dan MK1

Test Statistics(b)	
	glukosa
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-2.514
Asymp. Sig. (2-tailed)	.012
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

##### Kelompok M dan MK1

Test Statistics(b)	
	glukosa
Mann-Whitney U	11.000
Wilcoxon W	26.000
Z	-.314
Asymp. Sig. (2-tailed)	.753
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.841(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

## Kelompok M dan MK2

## Test Statistics(b)

	glukosa
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-1.366
Asymp. Sig. (2-tailed)	.172
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.222(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

## Kelompok K dan MK2

## Test Statistics(b)

	glukosa
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

## Kelompok K dan MK1

## Test Statistics(b)

	glukosa
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

## Kelompok MK1 dan MK2

## Test Statistics(b)

	glukosa
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	27.000
Z	-.105
Asymp. Sig. (2-tailed)	.917
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kelompok

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$  pada kelompok N dan M, N dan MK1, N dan MK2, M dan K, K dan MK1, K dan MK2

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah pada pasangan kelompok hewan uji tersebut 30 menit setelah pemberian glukosa berbeda secara bermakna

### 5. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 60 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 60 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

#### Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa N	.276	5	.200(*)	.853	5	.203
M	.203	5	.200(*)	.960	5	.811
K	.174	5	.200(*)	.950	5	.734
MK1	.159	5	.200(*)	.971	5	.880
MK2	.246	5	.200(*)	.950	5	.736

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 60 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal

6. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 60 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 60 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan :  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Test of Homogeneity of Variances**

glukosa

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.419	4	20	.264

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 60 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen

## 7. Uji ANOVA Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 60 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 60 menit setelah perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

### ANOVA

glukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4063.360	4	1015.840	6.454	.002
Within Groups	3148.000	20	157.400		
Total	7211.360	24			

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 60 menit setelah pemberian glukosa berbeda secara bermakna

8. Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 60 menit Setelah Pemberian Glukosa

Multiple Comparisons

Dependent Variable: glukosa  
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
N	M	23.200(*)	7.935	.008	6.65	39.75
	K	-14.800	7.935	.077	-31.35	1.75
	MK1	6.400	7.935	.429	-10.15	22.95
	MK2	13.000	7.935	.117	-3.55	29.55
M	N	-23.200(*)	7.935	.008	-39.75	-6.65
	K	-38.000(*)	7.935	.000	-54.55	-21.45
	MK1	-16.800(*)	7.935	.047	-33.35	-.25
	MK2	-10.200	7.935	.213	-26.75	6.35
K	N	14.800	7.935	.077	-1.75	31.35
	M	38.000(*)	7.935	.000	21.45	54.55
	MK1	21.200(*)	7.935	.015	4.65	37.75
	MK2	27.800(*)	7.935	.002	11.25	44.35
MK1	N	-6.400	7.935	.429	-22.95	10.15
	M	16.800(*)	7.935	.047	.25	33.35
	K	-21.200(*)	7.935	.015	-37.75	-4.65
	MK2	6.600	7.935	.415	-9.95	23.15
MK2	N	-13.000	7.935	.117	-29.55	3.55
	M	10.200	7.935	.213	-6.35	26.75
	K	-27.800(*)	7.935	.002	-44.35	-11.25
	MK1	-6.600	7.935	.415	-23.15	9.95

\* The mean difference is significant at the .05 level.

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : Nilai signifikansi  $< \alpha$  antara kelompok N dan M, M dan K, M dan MK1, K dan MK1, K dan MK2

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah kelompok hewan uji tersebut 60 menit setelah pemberian glukosa berbeda secara bermakna

9. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 90 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 90 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Tests of Normality**

kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa N	.209	5	.200(*)	.914	5	.493
M	.143	5	.200(*)	.981	5	.941
K	.205	5	.200(*)	.967	5	.856
MK1	.193	5	.200(*)	.967	5	.853
MK2	.274	5	.200(*)	.841	5	.167

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $> \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 90 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal

10. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 90 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 90 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan :  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Test of Homogeneity of Variances**

glukosa			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.986	4	20	.437

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 90 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen

### 11. Uji ANOVA Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 90 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 90 menit setelah perlakuan

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan:  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

#### ANOVA

glukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1099.760	4	274.940	3.061	.040
Within Groups	1796.400	20	89.820		
Total	2896.160	24			

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  ditolak sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 90 menit setelah pemberian glukosa berbeda secara bermakna

12. Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 90 menit Setelah Pemberian Glukosa

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: glukosa  
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
N	M	5.800	5.994	.345	-6.70	18.30
	K	-13.800(*)	5.994	.032	-26.30	-1.30
	MK1	.800	5.994	.895	-11.70	13.30
	MK2	1.400	5.994	.818	-11.10	13.90
M	N	-5.800	5.994	.345	-18.30	6.70
	K	-19.600(*)	5.994	.004	-32.10	-7.10
	MK1	-5.000	5.994	.414	-17.50	7.50
	MK2	-4.400	5.994	.471	-16.90	8.10
K	N	13.800(*)	5.994	.032	1.30	26.30
	M	19.600(*)	5.994	.004	7.10	32.10
	MK1	14.600(*)	5.994	.024	2.10	27.10
	MK2	15.200(*)	5.994	.020	2.70	27.70
MK1	N	-.800	5.994	.895	-13.30	11.70
	M	5.000	5.994	.414	-7.50	17.50
	K	-14.600(*)	5.994	.024	-27.10	-2.10
	MK2	.600	5.994	.921	-11.90	13.10
MK2	N	-1.400	5.994	.818	-13.90	11.10
	M	4.400	5.994	.471	-8.10	16.90
	K	-15.200(*)	5.994	.020	-27.70	-2.70
	MK1	-.600	5.994	.921	-13.10	11.90

\* The mean difference is significant at the .05 level.

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi kelompok N dan K, M dan K, K dan MK1, K dan MK2 <  $\alpha$

Kesimpulan: Ho ditolak sehingga data kadar glukosa darah pada kelompok hewan uji tersebut 90 menit setelah pemberian glukosa berbeda secara bermakna

### 13. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 120 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 120 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

#### Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa N	.228	5	.200(*)	.889	5	.350
M	.362	5	.031	.724	5	.017
K	.375	5	.020	.806	5	.090
MK1	.243	5	.200(*)	.927	5	.578
MK2	.237	5	.200(*)	.891	5	.361

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $< \alpha$

Kesimpulan: Ho ditolak sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 120 menit setelah pemberian glukosa tidak terdistribusi normal

14. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 120 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 120 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan :  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Test of Homogeneity of Variances**

glukosa			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.126	4	20	.372

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 120 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen

15. Uji *Kruskal-Wallis* Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 120 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 120 menit setelah perlakuan

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

Ha = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Test Statistics(a,b)**

	glukosa
Chi-Square	4.804
df	4
Asymp. Sig.	.308

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: kelompok

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 120 menit setelah pemberian glukosa tidak berbeda secara bermakna

16. Uji Normalitas (Uji *Saphiro-Wilk*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 150 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 150 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal atau tidak

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus terdistribusi normal

Ha = Data kadar glukosa darah tikus tidak terdistribusi normal

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Tests of Normality**

kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
glukosa N	.242	5	.200(*)	.905	5	.439
M	.215	5	.200(*)	.962	5	.821
K	.284	5	.200(*)	.922	5	.545
MK1	.186	5	.200(*)	.975	5	.908
MK2	.216	5	.200(*)	.881	5	.315

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Keterangan : N = kelompok normal, M = Kelompok metformin, K = kelompok kaptopril, MK1 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 1, MK2 = kelompok interaksi metformin dan kaptopril dosis 2

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 150 menit setelah pemberian glukosa terdistribusi normal

17. Uji Homogenitas (Uji *Levene*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 150 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk melihat data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 150 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen atau tidak

Hipotesis :  $H_0$  = Data kadar glukosa darah tikus bervariasi secara homogen

$H_a$  = Data kadar glukosa darah tikus tidak bervariasi secara homogen

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan :  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

$H_0$  ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**Test of Homogeneity of Variances**

glukosa			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.675	4	20	.617

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan:  $H_0$  diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 150 menit setelah pemberian glukosa bervariasi homogen

18. Uji ANOVA Terhadap Kadar Glukosa Darah Seluruh Kelompok Hewan Uji 150 menit Setelah Pemberian Glukosa

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan data kadar glukosa darah antar kelompok hewan uji 150 menit setelah perlakuan

Hipotesis : Ho = Data kadar glukosa darah tikus tidak berbeda secara bermakna

Ha = Data kadar glukosa darah tikus berbeda secara bermakna

$\alpha$  : 0,05

Pengambilan kesimpulan: Ho diterima jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$

Ho ditolak jika nilai signifikansi  $\leq 0,05$

**ANOVA**

glukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	409.200	4	102.300	1.517	.235
Within Groups	1348.800	20	67.440		
Total	1758.000	24			

Hasil : nilai signifikansi  $\geq \alpha$

Kesimpulan: Ho diterima sehingga data kadar glukosa darah seluruh kelompok hewan uji 150 menit setelah pemberian glukosa tidak berbeda secara bermakna