

Pengaruh Penambahan Obat Golongan ACE Inhibitor terhadap Antihyperglikemia pada Mencit Putih Jantan

Agni Najelia Arfah, Anisa Pebiansyah, Yedy Purwandi Sukmawan*
Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Jl. Cilolohan No. 36, 321013,
Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: yedipur@gmail.com

Abstract

Drug interaction is the administration of more than one drug at the same time, resulting in unwanted side effects. One of the drug interactions that often occurs is between ACE inhibitors and antihyperglycemia drugs. This study aims to determine the effect of the addition of ACE inhibitors (captopril, ramipril, lisinopril) with antihyperglycemic drugs (metformin and glimepirid) on blood glucose levels and to determine the combination of drugs that result in an increased risk of hypoglycemia in male white mice. The study was conducted in 7 groups, each group consisting of 5 mice, namely the negative group, test I was given metformin 1.3 mg / 20 g BB mice, captopril 0.13 mg / 20 g BB mice, test II was given metformin 1.3 mg / 20 g BB mice, ramipril 0.026 mg / 20 g BB mice, test III was given metformin 1.3 mg / 20 g BB mice, lisinopril 0.026 mg / 20 g BB mice, test IV was given glimepirid 0.0104 mg/20 g BB mice, captopril 0.13 mg/20 g BB mice, test V was given glimepirid 0.0104 mg/20 g BB mice, ramipril 0.026 mg/20 g BB mice, test VI was given glimepirid 0.0104 mg/20 g BB mice, lisinopril 0.026 mg/20 g BB mice, animals were observed for 14 days then every 7 days blood glucose levels were checked. Glucose dose of 195 mg/20 g BW mice was used to induce mice orally. The results of the ACE Inhibitor study provide drug interactions with antihyperglycemia to reduce blood glucose levels. The combination of metformin and captopril gave the highest reduction in blood glucose levels with a percentage reaching 76.61%

Keywords: ACE Inhibitors, Antihyperglycemia, Drug Interactions, Blood Sugar Levels

Abstrak

Interaksi obat adalah pemberian lebih dari satu obat dalam waktu bersamaan, sehingga memberikan efek samping yang tidak diinginkan. Salah satu interaksi obat yang sering terjadi yaitu antara obat golongan ACE inhibitor dan antihyperglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan obat golongan ACE inhibitor (kaptopril, ramipril, lisinopril) dengan antihyperglikemik (metformin dan glimepirid) terhadap kadar glukosa darah dan untuk mengetahui kombinasi obat yang mengakibatkan peningkatan resiko hipoglikemia pada mencit putih jantan. Penelitian dilakukan pada 7 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit yaitu kelompok negatif, uji I diberi metformin 1,3 mg/ 20 g BB mencit, kaptopril 0,13 mg/20 g BB mencit, uji II diberi metformin 1,3 mg/ 20 g BB mencit, ramipril 0,026 mg/20 g BB mencit, uji III diberi metformin 1,3 mg/ 20 g BB mencit, lisinopril 0,026 mg/20 g BB mencit, uji IV diberi glimepirid 0,0104 mg/20 g BB mencit, kaptopril 0,13 mg/20 g BB mencit, uji V diberi glimepirid 0,0104 mg/20 g BB mencit, ramipril 0,026 mg/20 g BB mencit, uji VI diberi glimepirid 0,0104 mg/20 g BB mencit, lisinopril 0,026 mg/20 g BB mencit, hewan diamati selama 14 hari kemudian setiap 7 hari di cek kadar glukosa darah. Dosis glukosa 195 mg/20 g BB mencit digunakan untuk menginduksi mencit secara oral. Hasil penelitian ACE Inhibitor memberikan interaksi obat dengan antihyperglikemia terhadap penurunan kadar glukosa darah. Kombinasi metformin dan kaptopril memberikan hasil penurunan kadar glukosa darah paling tinggi dengan persentase mencapai 76,61%.

Kata kunci: ACE Inhibitor, Antihyperglikemia, Interaksi Obat, Kadar Gula Darah

PENDAHULUAN

Interaksi obat adalah pemberian lebih dari satu obat dalam waktu bersamaan, sehingga memberikan efek pada masing-masing obat yang dapat saling menguntungkan dan atau menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan (Sukmaningsih, 2021). Kondisi ini dapat berpotensi membahayakan atau tidak memberikan efek signifikan secara klinis. Efek besar dari interaksi obat dapat membahayakan nyawa atau mengakibatkan kerusakan permanen (Hanutami dan Dandan, 2019).

Salah satu interaksi obat yang sering terjadi yaitu antara obat golongan *ACE inhibitor* dan obat golongan antihiperglikemia. Sampai saat ini penelitian hanya terbatas pada penelitian observasional pada manusia, tetapi penelitian terkontrol terhadap hewan masih belum dilakukan. *ACE inhibitor* meningkatkan sensitivitas insulin otot rangka dengan meningkatkan Glut4 translokasi ke sarkolema dengan merangsang jalur bradikinin-nitrat oksida atau dengan menghambat tindakan Angiotensin II pada penyisalan insulin (Loloi *et al.*, 2018). Metformin memiliki efek utama meningkatkan penyerapan glukosa perifer, menurunkan produksi glukosa hepatik basal, menurunkan lipolisis jaringan adiposa dan meningkatkan sensitivitas insulin di otot (Zetira *et al.*, 2019). Berdasarkan mekanisme tersebut kaptopril dapat meningkatkan efek metformin untuk menurunkan gula darah sehingga dapat menimbulkan resiko hipoglikemia

Peningkatan interaksi antara obat golongan *ACE inhibitor* dengan antihiperglikemia akan meningkatkan terjadinya hipoglikemia yang mengakibatkan kegagalan otak fungsional, dapat meningkatkan resiko kardiovaskular bahkan menyebabkan kematian (Amiel *et al.*, 2019). Untuk menunjang latar belakang diatas maka penulis melakukan penelitian praklinis pengaruh penambahan obat golongan *ACE Inhibitor* terhadap antihiperglikemia pada mencit putih jantan.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan obat golongan *ACE Inhibitor* terhadap antihiperglikemia dan mengetahui kombinasi

obat manakah yang memiliki pengaruh terhadap peningkatan aktivitas hipoglikemia pada mencit putih jantan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Metformin (PT Hexpharm Jaya), Glimepirid (PT Nulab Pharmaceutical Indonesia), obat golongan *ACE inhibitor* meliputi Kaptopril (PT Dexa Medica), Ramipril (PT Novell), Lisinopril (PT Novell), Na-CMC 1%, glukosa, aquadest, pakan mencit, sekam, *tissue* dan alkohol swab.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sarung tangan, kandang pemeliharaan hewan, tempat minum hewan, mortar dan stamper, gelas kimia (Pyrex), batang pengaduk, timbangan digital, pipet, sonde oral, gelas ukur (Pyrex), *disposable syringe* (Onemed), test strip glukosa (*Easy Touch GCU*) dan glukometer (*Easy Touch GCU,ET-301*).

Metode

Ethical Clearance

Penelitian ini telah dilakukan dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya dengan No.001/E.02/KEPK-BTH/II/2023.

Persiapan Hewan

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus* L) jantan yang memiliki bobot 20-30 gram. Hewan uji di aklimatisasi selama kurang lebih 1 minggu sebelum perlakuan, dilakukan adaptasi (*Animal house*) pada hari pertama sampai hari ketujuh. Hewan diadaptasikan dengan tempat tinggal barunya dengan pemberian makan dan minum, perlakuan ini disamakan pada semua hewan uji. Jumlah mencit dihitung menggunakan rumus frederer, didapatlah hasil untuk satu kelompok hewan uji sebanyak 4 ekor mencit putih jantan, dengan penambahan 1 ekor di setiap kelompok.

Sehingga diperlukan 35 ekor mencit untuk 7 kelompok percobaan.

Persiapan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu obat golongan *ACE Inhibitor* (Kaptopril 25 mg, ramipril 10 mg dan lisinopril 10 mg) dan antihiperqlikemia (Metformin 500 mg dan glimepirid 4 mg) dalam bentuk tablet dan Na-CMC 1% yang dilarutkan dalam air panas 100 ml. Sediaan dibuat dalam bentuk suspensi. Tiap tablet yang telah digerus dan ditimbang kemudian dilarutkan dalam CMC Na 1% dan di ad dengan aquadest 100 mL kemudian aduk sampai homogen.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu mencit putih jantan sebanyak 35 ekor yang didapatkan melalui rumus Federer (1963). Sebelum diberi perlakuan mencit dipuaskan terlebih dahulu 12 jam tetapi tetap diberi minum. Dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa sebelum di induksi glukosa menggunakan alat glukometer. Kemudian mencit di induksi glukosa dengan dosis 0,195 g/20 g BB mencit untuk semua kelompok. Setelah 30 menit, diambil sampel darah dari ekor masing- masing mencit sebelum diberikan sediaan uji dan diukur kadar glukosa darah untuk memastikan bahwa semua mencit sudah dalam kondisi hiperglikemik (≥ 200 mg/dl). Adapun perlakuan yang diberikan yaitu kontrol negatif diberi CMC-Na 1% dan glukosa 195 mg/20 g BB mencit, uji I diberi metformin 1,3 mg/ 20 g BB mencit, kaptopril 0,13 mg/20 g BB mencit, dan glukosa 195 mg/20 g BB mencit, uji II diberi metformin 1,3 mg/ 20 g BB mencit, ramipril 0,026 mg/20 g BB mencit dan glukosa 195 mg/20 g BB mencit, uji III diberi metformin 1,3 mg/ 20 g BB mencit, lisinopril 0,026 mg/20 g BB mencit, dan glukosa 195 mg/20 g BB mencit, uji IV diberi glimepirid 0,0104 mg/20 g BB mencit, kaptopril 0,13 mg/20 g BB mencit, dan glukosa 195 mg/20 g BB mencit, uji V diberi glimepirid 0,0104 mg/20 g BB mencit, ramipril 0,026 mg/20 g BB mencit dan glukosa 195

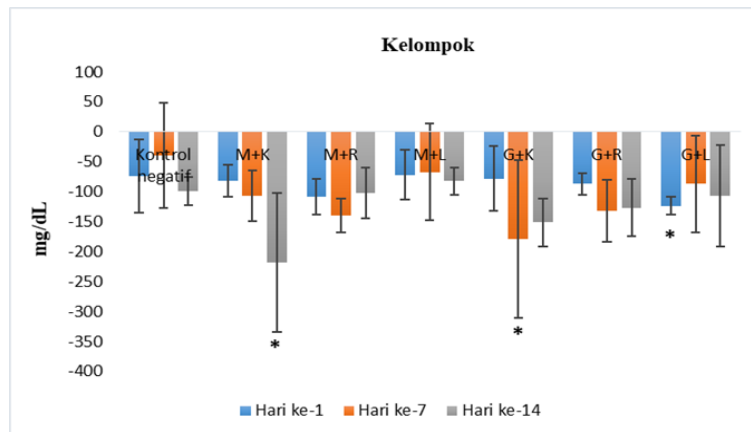
mg/20 g BB mencit, uji VI diberi glimepirid 0,0104 mg/20 g BB mencit, lisinopril 0,026 mg/20 g BB mencit, dan glukosa 195 mg/20 g BB mencit. Pemeriksaan kadar glukosa darah mencit setelah pemberian sediaan dilakukan pada menit ke 120. Pengambilan darah dilakukan kembali pada hari ke 7 dan 14. Pengambilan darah dilakukan pada vena litalis yang berada pada bagian ekor mencit yang sebelumnya telah dibersihkan dengan alkohol.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan *one way anova* dan dilanjutkan dengan analisis *Post-Hoc LSD* pada SPSS versi 16.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada gambar 1 menunjukkan bahwa setiap kelompok mengalami penurunan kadar glukosa darah. Nilai rata-rata kadar glukosa darah pada kontrol negatif mengalami sedikit penurunan, hal tersebut dikarenakan kontrol negatif hanya diberi Na-CMC 1%. Pada hari ke-1 penurunan kadar glukosa darah yang paling tinggi yaitu kombinasi glimepirid dengan lisinopril dengan penurunan sebesar 60,58%. Pada hari ke-7 penurunan kadar glukosa darah yang paling tinggi yaitu kombinasi glimepirid dengan kaptopril dengan penurunan sebesar 62,87%. Sedangkan pada hari ke-14 penurunan kadar glukosa darah yang paling tinggi yaitu kombinasi metformin dengan kaptopril dengan penurunan kadar glukosa darah sebesar 76,61%. Dari ketiga kelompok tersebut memberikan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan kontrol negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa kaptopril dan lisinopril memberikan interaksi farmakodinamik dengan antihiperqlikemia terhadap penurunan gula darah. Diantara ketiga kelompok uji yang mengalami penurunan kadar glukosa darah paling tinggi yaitu pada hari ke-14 kombinasi metformin dan kaptopril dengan persentase penurunan kadar glukosa darah sebesar 76,61%.



Gambar 1. Rata-rata Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit

Keterangan : M+K = Metformin dan Kaptopril, M+R = Metformin dan Ramipril, M+L = Metformin dan Lisinopril, G+K = Glimepirid dan Kaptopril, G+M = Glimepirid dan Ramipril, G+L = Glimepirid dan Lisinopril.

* menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kontrol negatif

Mekanisme metformin mengaktifkan *adenosine monophosphate activated* protein kinase di hati, menyebabkan penyerapan glukosa oleh hati, menghambat glukoneogenesis melalui efek kompleks pada enzim mitokondria dan meningkatkan sensitivitas insulin (Chaudhury *et al.*, 2017). Mekanisme *ACE Inhibitor* terutama kaptopril yaitu menghambat ACE dapat menyebabkan vasodilatasi yang akan meningkatkan jalan masuk insulin dan glukosa ke jaringan otot rangka yang merupakan tempat utama ambilan glukosa yang dimediasi insulin (Sari *et al.*, 2018). Kaptopril merupakan obat penghambat yang kompetitif terhadap enzim pengubah angiotensin-I menjadi angiotensin-II. Pencegahan perubahan angiotensin-I menjadi angiotensin-II berdampak pada peningkatan sensitivitas insulin. Hal ini dikarenakan terjadinya vasodilatasi endotelial yang menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah. Terjadinya vasodilatasi menyebabkan peningkatan distribusi insulin yang disertai dengan peningkatan produksi insulin (Septiani *et al.*, 2014).

Mekanisme seluler potensial aksi *ACE Inhibitor* pada jalur insulindependent untuk aktivasi transpor glukosa pada otot rangka yang resistan terhadap insulin. Bradykinin (BK), bertindak melalui BK 2reseptor, akan meningkatkan pensinyalan insulin, sedangkan oksida nitrat (NO) dapat meningkatkan

translokasi protein transporter glukosa GLUT-4. Antagonisme aksi ATII di AT1 reseptor juga akan meningkatkan pensinyalan insulin dan juga dapat meningkatkan ekspresi protein GLUT-4. Hasil akhir dari respon adaptif yang diinduksi oleh aksi seluler penghambatan ACE ini adalah untuk meningkatkan aktivitas transpor glukosa yang dimediasi insulin pada otot rangka yang resistan terhadap insulin dan meningkatkan toleransi glukosa seluruh tubuh (Henriksen & Jacob, 2003).

Terdapat perbedaan respon glukosa darah pada hari ke-1, ke-7 dan ke-14 pada tiap kelompok uji hal ini dikarenakan beberapa faktor. Setiap individu memiliki faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme glukosa, seperti usia, jenis kelamin, genetik, aktivitas fisik, dan pola makan. Oleh karena itu, meskipun mencit dalam satu kelompok memiliki strain yang sama, usia sama dan jenis kelamin sama tetapi faktor individu pada setiap mencit bisa berbeda-beda sehingga memengaruhi respon gula darah (Benedé-Ubieto *et al.*, 2020). Aktifitas fisik memiliki peranan yang sangat penting dalam mengendalikan kadar glukosa dalam darah, dimana saat melakukan aktifitas fisik terjadi peningkatan pemakaian glukosa oleh otot yang aktif sehingga secara langsung dapat menyebabkan penurunan glukosa darah (Harahap, 2017). Lingkungan dapat mempengaruhi respon glukosa darah mencit

lingkungan yang bising dapat menyebabkan beberapa mencit menjadi stres. Stres memiliki efek fisiologis utama pada homeostasis glukosa (Benedé-Ubieto et al., 2020).

KESIMPULAN

Obat *ACE Inhibitor* memberikan interaksi obat dengan obat antihiperqlikemia terhadap penurunan kadar glukosa darah. Kombinasi glimepirid dan lisinopril memberikan penurunan sebesar 60,58%, kombinasi glimepiride dan kaptopril memberikan penurunan sebesar 62,87% dan kombinasi metformin dan kaptopril memberikan hasil penurunan kadar glukosa darah paling tinggi dengan persentase mencapai 76,61%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada bapak Dr. apt. Yedy Purwandi S., M.Si dan ibu apt. Anisa Pebiansyah, M.Farm selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan memberikan saran, semangat serta dukungan untuk penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Amiel, S. A., Aschner, P., Childs, B., Cryer, P. E., de Galan, B. E., Frier, B. M., Gonder-Frederick, L., Heller, S. R., Jones, T., Khunti, K., Leiter, L. A., Luo, Y., McCrimmon, R. J., Pedersen-Bjergaard, U., Seaquist, E. R., & Zoungas, S. (2019). Hypoglycaemia, Cardiovascular Disease, And Mortality In Diabetes: Epidemiology, Pathogenesis, And Management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(5), 385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
- Benedé-Ubieto, R., Estévez-Vázquez, O., Ramadori, P., Cubero, F. J., & Nevzorova, Y. A. (2020). Guidelines and considerations for metabolic tolerance tests in mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 13, 439–450. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S23466>

- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8(January). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>.
- Hanutami, B., & Dandan, K. L. (2019). Identifikasi Potensi Interaksi Antar Obat Pada Resep Umum Di Apotek Kimia Farma 58 Kota Bandung Bulan April 2019. *Farmaka*, 17(April), 57–64.
- Harahap N.S. (2017). Pengaruh Aktivitas Fisik Aerobik Sesaat Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Mahasiswa Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan. *Jurnal Sehat dan Bugar (SEGAR)*; vol. 05 (02). pp. 35-38.
- Henriksen, E. J., & Jacob, S. (2003). Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *Journal of Cellular Physiology*, 196(1), 171–179. <https://doi.org/10.1002/jcp.10294>.
- Lestari, F., & Yuniarni, U. (2016). Kajian Probabilitas Interaksi Obat Antidiabetes Golongan Sulfonilurea di Satu Rumah Sakit Umum Swasta Kota Bandung. *Prosiding Farmasi* 326–331
- Loloi, J., Miller, A. J., Bingaman, S. S., Silberman, Y., & Arnold, A. C. (2018). Angiotensin-(1–7) contributes to insulin-sensitizing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in obese mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 315(6), E1204–E1211. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00281.2018>
- Sari, S. P., Darajat, F. A., & Binar, N. (2018). Drug Interaction Among Patients With Hypertention Taking

- Angiotensin converting enzyme Inhibitors In An Indonesian Hospital. *International journal of applied pharmaceuticals*, Vol 10(1), 138-140.
- Septiani, P. A., Rusli, R., Rijai, L. 2014. Karakteristik Dan Pengobatan Pasien Diabetes Mellitus Di Rumah Sakit Panglima Sebaya Paser. *Journal Trop Pharm Chem*, Vol 2 (5)
- Sukmaningsih, V. (2021). Potensi Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Hipertensi di Rumah Sakit “ X ” Periode 2019. *Period 2019*. 14(1), 47–53.
- Zetira, Z., Fakhruddin, H., Kedokteran, F., Lampung, U., Ilmu, B., Kedokteran, F., Lampung, U., Anatomi, B. P., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2019). Ovarium Effect of Metformin on Infertility Women with Polycystic Ovarian Syndrome. 8, 172–177.