Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia, Vol. 8 No.1 Juni 2022
Avaiable online at www.jurnal-pharmaconmw.com/jmpi
p-ISSN : 2442-6032
e-ISSN : 2598-9979

Evaluasi Risiko Resistensi Insulin Akibat Simvastatin, Rosuvastatin dan Fenofibrat pada Tikus Betina (*Rattus novergicus* L.) Dislipidemia yang Diinduksi Kontrasepsi Oral dan Diet Tinggi Lemak

Sitti Hadijah[1], Yulia Yusrini Djabir[2], Firzan Nainu[2]
[1]Program Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin
[2]Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh pemberian obat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap kadar glukosa, insulin darah puasa dan nilai HOMA-IR terhadap tikus betina dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan pakan lemak. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus betina yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Kelompok satu diberi pil kontrasepsi (PK) (1,5µg levonorgestrel, 0,3µg estradiol), kelompok dua diberi diet lemak (DL) (kuning telur 2ml/200gBB), kelompok tiga diberi PK+DL, kelompok empat diberi PK+DL dan terapi simvastatin (0,21 mg/kgBB), kelompok lima diberi PK+DL dan terapi rosuvastatin (0,5 mg/kgBB), serta kelompok enam diberi PK+DL dan terapi fenofibrat (8,2 mg/kgBB). Perlakuan PK dan DL berlangsung selama 60 hari, dimana terapi diberikan mulai hari ke-30 hingga ke-60. Hasil yang diperoleh menunjukkan pemberian masing-masing PK dan DL dapat meningkatkan GDP setelah 30 hari, walaupun tidak mencapai nilai signifikan. Terapi simvastatin dan rosuvastatin dan fenofibrat selama 30 hari terakhir (hari ke-30-60) dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) sebesar 28,17%, 45,08% dan 46,12%, namun hanya simvastatin dan rosuvastatin yang mencapai nilai signifikan. ($p<0,05$) Penurunan kadar insulin darah puasa paling besar pada pemberian rosuvastatin (20,64%) namun secara statistik tidak mencapai nilai signifikan. Peningkatan resistensi insulin (HOMA-IR) terlihat setelah 30 hari menggunakan pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak. Tetapi kemudian menurun dengan pemberian simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat, namun hanya fenofibrat yang mencapai nilai signifikan ($p<0,05$). Dapat disimpulkan bahwa penggunaan simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat dapat menurunkan kada gula darah puasa, namun berdasarkan nilai HOMA-IR, hanya fenofibrat yang dapat menurunkan resiko resistensi insulin pada tikus betina dislipidemia yang diinduksi pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak.

Kata kunci : Antihiperlipidemia, Glukosa Darah Puasa, HOMA-IR, Insulin, Kontrasepsi

ABSTRACT

This research aimed to compare the effect of simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate on the levels of fasting blood glucose and insulin, as well as HOMA-IR value in female dyslipidemic rats induced by oral contraception and high fat diet. The study involved 30 female rats which were divided into 6 treatment groups. The first group received contraception pills (CP) (1.5µg levonorgestrel, 0.3µg estradiol), the second group was only fed with high fat diet (HFD) (egg yolk 2ml/200g bw), the third group was given CP+HFD, the fourth group was given CP + HFD + simvastatin (0.21 mg/kgbw), the fifth group was given CP + HFD + rosuvastatin (0.514 mg/kg bw) and the sixth group was given CP + HFD + fenofibrate (8.246 mg/kg bw). The treatment was given for 60 days, and the drug treatments were initiated on day-30 to day-60. The results showed that groups treated with either contraception pills or a high fat diet experienced an increase in the level of fasting glucose after 60 days of treatment, although it did not reach significance. Simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate treatment for 30 days (from day 31 to 60) were able to decrease the level of blood glucose, as much as 28.17%, 45.08%, and 46.12%, but only the simvastatin and rosuvastatin that reach significant value ($p<0.05$). The most significant decrease in the level of fasting blood insulin was shown in rosuvastatin group (20.64%), but it was not statistically significant ($p<0.05$). The increase of insulin resistance (HOMA-IR) was noticeable after the 30 days of using contraception pills and a high fat diet. But then decreased after simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate treatment for 30 days. However, only fenofibrate group that reached significance ($p<0.05$). It was concluded that simvastatin and rosuvastatin significantly decreased the level of blood glucose, but based on the HOMA-IR value, only fenofibrate that can reduce the risk of insulin resistance in rats induced by oral contraception and a high-fat diet.

Keywords: Antihiperlipidemia, Fasting Glucose, HOMA-IR, Insulin, Contraception

Penulis Korespondensi :
Yulia Yusrini Djabir
Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin
E-mail : yulia.yusrini@unhas.ac.id

Informasi Artikel
Submitted : 15 April 2022
Accepted : 13 Juni 2022
Published : 30 Juni 2022

DOI :https://doi.org/10.35311/jmpi.v8i1.170

PENDAHULUAN

Kontrasepsi hormonal merupakan kontrasepsi yang pada umumnya mengandung estrogen dan progesteron. Kedua hormon ini memberikan umpan balik terhadap kelenjar hipofisis melalui hipotalamus sehingga terjadi hambatan terhadap folikel dan proses ovulasi (Manuaba, 2010). Namun kontrasepsi hormonal dapat mempengaruhi metabolisme lemak dan karbohidrat. Bahkan penggunaan jangka panjang kontrasepsi hormonal dapat menyebabkan terjadinya dislipidemia, dimana terjadi peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL-C, apoA1 dan apoB (Soska et al., 2011).

Dislipidemia secara umum merupakan ketidakseimbangan metabolisme lipid yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol total, LDL, trigliserida serta penurunan kolesterol HDL. Faktor pemicu terjadinya dislidemia pada individu termasuk kebiasaan merokok, penggunaan tembakau, sindrom metabolik, obesitas, laki-laki usia ≥ 40 tahun dan wanita usia ≥ 50 tahun atau sudah menopause serta penggunaan obat-obatan diabetes mellitus dan penggunaan obat-obatan hormonal dan steroid (Arsana et al., 2019).

Statin merupakan pilihan pertama dalam pengobatan dislipidemia secara umum, dimana statin bekerja menghambat 3-hydroxyl-3 methylglutaryl co-enzyme A (HMG-CoA) reduktase, serta memiliki efek pleiotropik dan meningkatkan fungsi endotel (Athyros et al., 2009). Namun Scattolini et al., (2016) menunjukkan bahwa statin dapat meningkatkan resiko terjadinya kondisi diabetes mellitus tipe 2 (DM2) dan memperburuk hiperglikemia. Bahkan terdapat penelitian lain yang mengkaitkan terjadinya penurunan sensitivitas insulin dan sekresi insulin serta adiponektin dikaitkan dengan penggunaan simvastatin (Koh et al., 2008;Scattolini et al., 2016). Namun hasil ini masih kontradiktif, beberapa penelitian klinik menunjukkan bahwa efek peningkatan resistensi insulin pada subjek penelitian pengguna golongan statin tidak selamanya terjadi (Krysiak and Okopien, 2013; Bellia et al., 2012). Hal ini mungkin terjadi tergantung pada jenis dan dosis statin yang digunakan. Pada pasien dengan hiperlipidemia, pengobatan simvastatin dan rosuvastatin ditemukan meningkatkan resistensi insulin yang bergantung pada dosis obat yang diberikan (Moutzouri et al., 2011). Namun, penelitian lain menunjukkan rosuvastatin dapat menurunkan glukosa darah kemungkinan besar karena peningkatan penyerapan glukosa (Salunkhe, et al., 2016a).

Beberapa resiko penggunaan statin yang kurang diperhatikan pada wanita pengguna statin yaitu adanya interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik antara obat kontrasepsi oral hormonal dan

statin. Statin diketahui dapat meningkatkan kadar kontrasepsi hormonal dalam darah, sehingga risiko terjadinya efek samping dapat meningkat pula (Williams., 2002). Statin dan kontrasepsi hormonal keduanya dapat meningkatkan kondisi hiperglikemia akibat perubahan metabolisme lemak dan glukosa (Kim., 2018; Olatunji et al., 2012). Mengingat interaksi tersebut, pengobatan antikolesterol lain seperti golongan fibrat dapat menjadi pilihan karena fenofibrat ditemukan dapat mengontrol indeks glikemik pada pasien diabetes mellitus (Damci et al., 2003).

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk membandingkan penggunaan simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap risiko resistensi insulin dan hiperglikemia pada tikus dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral.

METODE

Penyiapan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah alkohol 70%, aqua destilasi, eter, fenofibrat 100 mg (Hexpharm jaya), Sodium carboxy methylcellulose (NaCMC), pil kontrasepsi (Andalan® pil KB), rosuvastatin 10 mg (Novell), reagen rat Insulin ELISA Kit (BTLAB®), reagen kit Glukosa (Human®), simvastatin 20 mg (Hexpharm jaya).

Perizinan Etik Penelitian

Izin etik penelitian diajukan ke Ketua Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Nomor Izin etik pada penelitian ini adalah 334/UN4.6.4.5.31/PP36/2021.

Penyiapan Hewan Uji

Delapan belas (18) ekor tikus (*Rattus norvegicus* L) betina dewasa dengan berat (180-200 g) diikutsertakan dalam penelitian ini, Hewan uji ditempatkan di ruangan yang berventilasi baik yang dipelihara dalam kondisi standar cahaya, makanan, dan suhu. Hewan dibiarkan beradaptasi selama 7 hari terhadap kondisi laboratorium. Hewan uji ditimbang dan dibagi menjadi 6 kelompok secara acak, yaitu :

1. Kelompok I : diberi pil kontrasepsi tanpa pakan diet tinggi lemak selama 60 hari.
2. Kelompok II : diberi pakan diet tinggi lemak selama 60 hari.
3. Kelompok III : diberi pil kontrasepsi dan pakan diet tinggi lemak selama 60 hari dan mulai hari ke-31 tikus diberi suspensi NaCMC 0,5%
4. Kelompok IV : diberi pakan diet tinggi lemak dan pil kontrasepsi selama 60 hari dan mulai hari ke-31 tikus diberi suspensi simvastatin 20 mg sebanyak 0,42mg / 200gBB.
5. Kelompok V : diberi pakan diet tinggi lemak dan pil kontrasepsi selama 60 hari dan mulai hari ke-31 tikus diberi

suspensi rosuvastatin sebanyak 0,10mg / 200gBB.

6. Kelompok VI : diberi pakan diet tinggi lemak dan pil kontrasepsi selama 60 hari dan mulai hari ke-31 tikus diberi suspensi fenofibrat sebanyak 1,65 mg/200gBB.

Pembuatan Pakan Diet Tinggi Lemak

Pembuatan pakan diet tinggi lemak ditujukan untuk membuat tikus menjadi dislipidemia. Pakan diet tinggi lemak dibuat dengan menggunakan kuning telur puyuh. Hal ini dikarenakan kadar kolesterol yang terdapat pada kuning telur puyuh lebih tinggi dibandingkan telur lainnya yaitu sebanyak 2.139 mg/100 g bahan makanan, selain itu kandungan lemaknya sebanyak 27,7 g/100 g (13).

Pembuatan Suspensi Kontrasepsi dalam NaCMC 0,5%

Untuk membuat suspensi kontrasepsi sebanyak 20 tablet Andalan® (mengandung 0,15 mg levonorgestrel dan 0,03 mg ethinylestradiol) ditimbang setiap tablet dan diperoleh bobot rata-rata 75,94 mg lalu digerus hingga halus. Serbuk Andalan® sebanyak 157 mg dimasukkan kedalam labu takar dan disusupensikan dalam 100 ml NaCMC 0,5%.

Pembuatan Suspensi Simvastatin, Rosuvastatin, dan Fenofibrat

Sebelum membuat suspensi, dosis masing-masing obat dikonversi terlebih dahulu dari manusia ke tikus. Setelah dilakukan perhitungan, dosis simvastatin; rosuvastatin, dan fenofibrat yang digunakan pada penelitian ini masing-masing sebesar 0,42 mg, 0,10 mg, dan 1,65 mg per 200 g bobot badan tikus.

Serbuk simvastatin sebanyak 54 mg dimasukkan ke dalam labu takar dan disuspensikan dalam NaCMC 0,5% hingga volume 25 ml. Dosis sediaan simvastatin yang diperoleh adalah 0,42 mg/200 g bobot badan tikus.

Serbuk rosuvastatin sebanyak 11 mg dimasukkan ke dalam labu takar dan disuspensikan dalam NaCMC 0,5% hingga volume 25 ml. Dosis sediaan rosuvastatin yang diperoleh adalah 0,10 mg/200 g bobot badan tikus.

Serbuk fenofibrat sebanyak 49,82 mg dimasukkan ke dalam labu takar dan disuspensikan dalam NaCMC 0,5% hingga volume 25 ml. Dosis sediaan fenofibrat yang diperoleh adalah 1,65 mg/200 g bobot badan tikus

Pengambilan dan Preparasi Darah

Pengambilan darah dilakukan sebanyak 3 kali pada hari ke-0, 30 dan hari ke 60 untuk tiap kelompok. Darah diambil pada daerah sinus retro orbital yang terletak dibelakang mata dan melalui vena lateralis ekor. Darah ditampung dalam tabung sentrifuge 1,5 ml melalui dinding tabung. Didiamkan selama 15 menit kemudian dilakukan sentrifugasi selama

15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk memperoleh serum darah.

Pengukuran Parameter Resistensi Insulin

Serum yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk analisis kadar glukosa. Kadar glukosa diukur menggunakan instrumen Humalyzer (Human Diagnostic®) dan kadar insulin diukur dengan menggunakan ELISA *reader* (Thermo Scientific®). Perhitungan nilai resistensi insulin (HOMA-IR) dilakukan dengan menggunakan rumus:

HOMA IR = [Insulin (µU/ml) x Glukosa (mg/dl)] / 405

Analisis statistik

Semua data dinyatakan sebagai mean ± standard error mean (SEM) sebanyak 5 ekor tikus per kelompok. Data dianalisis menggunakan software statistik SPSS 25.0. Dilakukan uji normalitas data menggunakan *Uji Shapiro Wilk*. Setelah itu dilakukan uji paired t-test untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata pada setiap kelompok setelah pemberian penginduksi dan pengobatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat terhadap risiko resistensi insulin dan hiperglikemia pada tikus dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral. Pemberian kontrasepsi diduga dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah disebabkan meningkatnya resistensi insulin. Selain itu, penggunaan kontrasepsi oral kombinasi lebih dapat meningkatkan resistensi insulin dibandingkan yang tunggal (Pallardo et al., 2012) yang terkandung dalam pil kontrasepsi yang mengandung levonorgestrel dan ethinylestradiol.

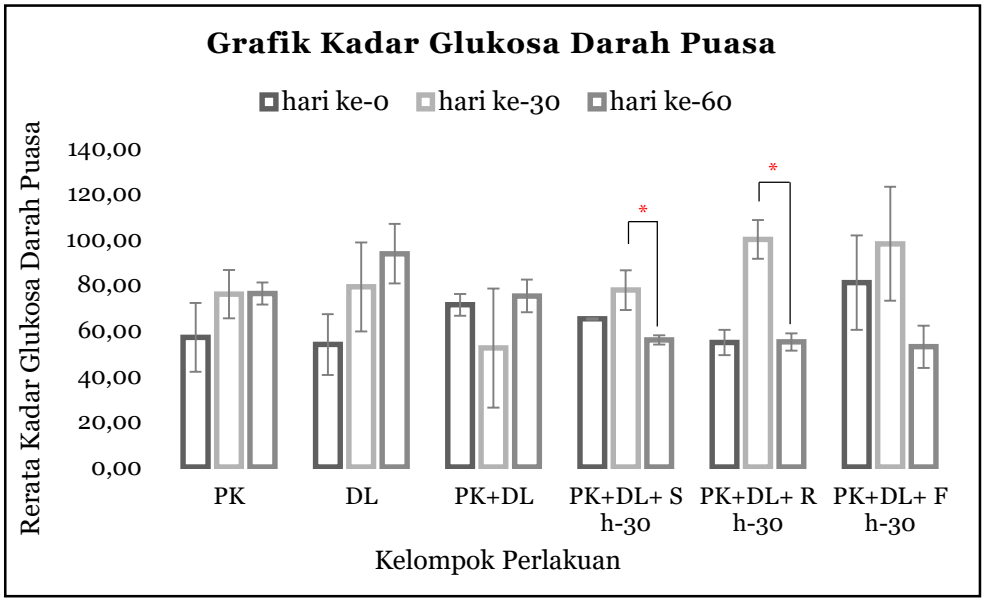
Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol, terlihat pada semua kelompok perlakuan pil kontrasepsi, pakan lemak, dan NaCMC tanpa penambahan obat menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah puasa hingga hari ke-60 dengan rentang kenaikan 0,41% hingga 43,85%. Pada penelitian ini baik simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat ketiganya dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dengan presentasi penurunan yang cukup tinggi mulai dari hari ke-30 saat memulai pemberian obat hingga 30 hari kemudian (hari ke-60) dengan rentang penurunan glukosa sebesar 28,17% hingga 46,12%. Rosuvastatin dan simvastatin adalah obat yang secara signifikan ($p<0,05$) dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa. Fenofibrat walaupun dapat menurunkan glukosa darah puasa dengan rata-rata penurunan GDP sebesar 46,12%, tetapi penurunan tersebut secara statistik tidak signifikan disebabkan tingginya variasi individu tikus. Hasil pengukuran kadar glukosa untuk semua kelompok pada awal sebelum perlakuan,

setelah 30 hari perlakuan dan setelah 60 hari perlakuan dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 1.

Tabel 1. Hasil pengujian kadar glukosa pada tikus betina (*rattus novergicus*) setelah pemberian pil kontrasepsi, diet lemak selama 60 hari, dan pemberian simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat dari hari ke 30 sampai 60

No.	Kelompok Perlakuan	Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa ± SD			Perubahan GDP H0-H1 (%)	Perubahan GDP H1-H2 (%)	*Paired t-test*	
		Hari ke-0 (H0)	Hari ke-30 (H1)	Hari ke-60 (H2)			Hari 0-30	Hari 30-60
1	PK	56.88 ± 15.13	75.76 ± 10.59	76.07 ± 4.81	33.19%	0.41%	0.210	0.948
2	DL	53.71 ± 13.35	78.97 ± 19.51	93.55 ± 13.02	47.04%	18.46%	0.238	0.109
3	PK+DL	71.11 ± 4.83	52.15 ± 26.13	75.02 ± 7.15	-26.66%	43.85%	0.263	0.176
4	PK+DL+Sh-30	64.94 ± 0.26	75.57 ± 8.76	55.72 ± 1.97	19.45%	-28.17%	0.130	0.031*
5	PK+DL+Rh-30	54,61 ± 5.56	99.82 ± 8.51	54.82 ± 3.75	82.78%	-45.08%	0.031*	0.008*
6	PK+DL+Fh-30	80.86 ± 20.74	97.91 ± 24.99	52.75 ± 9.26	21,08%	-46.12%	0.090	0.084

Keterangan : *) nilai signifikan berada pada p < 0,05



Gambar 1. Grafik nilai glukosa darah puasa pada tikus pada hari ke-0, hari ke-30, dan hari ke-60. Keterangan ; PK = Pil Kontrasepsi ; DL = Diet Lemak ; PK+DL+N = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + NaCMC ; PK+DL +S = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Simvastatin ; PK+DL +R = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Rosuvastatin ; PK+DL +F = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Fenofibrat ; (*) = nilai signifikan berada pada p <0,05.

Pada kelompok kontrol, terlihat bahwa semua kelompok perlakuan pil kontrasepsi, pakan lemak, dan NaCMC tanpa penambahan obat menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah puasa hingga hari ke-60 dengan rentang kenaikan 0,41% hingga 43,85%. Studi yang dilakukan oleh Moreno-Fernandez dkk pada tahun 2018 juga memperlihatkan adanya peningkatan kadar glukosa pada kelompok tikus yang diberikan diet lemak tinggi. Hal ini disebabkan adanya peran PPAR-α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) yang mengendalikan proses oksidasi asam lemak dan penurunan aktivitasnya dapat berhubungan dengan resistensi insulin sehingga kadar glukosa darah dapat meningkat (Moreno-Fernández et al., 2018). Hal lain yang dapat menyebabkan resistensi insulin yaitu adanya lipid (dalam hal ini berbentuk asam lemak) yang dilaporkan dapat mengganggu atau menurunkan fungsi jalur persinyalan Akt dengan reseptor insulin sehingga tidak dapat mengaktifkan GLUT4 yang merupakan *transporter* yang dapat memasukkan glukosa ke dalam sel tubuh (Bhattacharya et al., 2012).

Sementara itu, pemberian kontrasepsi pada subjek penelitian diduga dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah disebabkan meningkatnya resistensi insulin. Contohnya seperti progestin yang dapat menginduksi penurunan toleransi karbohidrat dan meningkatkan resistensi insulin secara ringan. Selain itu, penggunaan kontrasepsi oral kombinasi lebih dapat meningkatkan resistensi insulin dibandingkan yang tunggal (Pallardo et al., 2012) (15). Pil kontrasepsi yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas campuran levonogestrel dan ethinylestradiol, sehingga dapat dijadikan penginduksi untuk meningkatkan kadar glukosa.

Pada penelitian ini baik simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat ketiganya dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) dengan presentasi penurunan yang cukup tinggi mulai dari hari ke-30 saat memulai pemberian obat hingga 30 hari kemudian (hari ke-60) dengan rentang penurunan glukosa sebesar 28,17% hingga 46,12%. Walaupun penurunan GDP dengan simvastatin hanya 28% namun ditemukan nilainya berbeda signifikan dari GDP awal. Rosuvastatin memberikan penurunan GDP hampir dua kali lipat (45%) dari persentase penurunan GDP pada kelompok simvastatin, dan secara signifikan lebih rendah dari GDP hari ke-30 sebelum pemberian rosuvastatin. Sedangkan. fenofibrat walaupun dapat menurunkan GDP hingga 46,12%, tetapi penurunan tersebut secara statistik tidak signifikan ($p>0,05$) karena besarnya standar deviasi pada hari ke-30.

Hasil penelitian yang diperoleh kurang lebih sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Salunkhe dkk pada tahun 2016 bahwa rosuvastatin dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelompok tikus yang diberikan pakan lemak dengan cara meningkatkan stimulasi ambilan kembali (*uptake*) glukosa. Peneliti tersebut menyimpulkan rosuvastatin dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan melalui peningkatan sensitivitas insulin sehingga memiliki efek positif dalam menjaga homeostasis glukosa di dalam tubuh. Rosuvastatin mempengaruhi sekresi insulin melalui efeknya pada jalur mevalonat, tidak melalui penurunan sintesis kolesterol. Rosuvastatin memiliki potensi untuk meningkatkan sekresi insulin basal dan menurunkan sekresi insulin yang diinduksi glukosa (Salunkhe et al., 2016b). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh krysiak pada tahun 2013, menunjukkan pemberian simvastatin selama 90 hari tidak menunjukkan perubahan kadar glukosa darah dan nilai HOMA-IR. Pada penelitian yang dilakukan oleh szendroedi 2009 menunjukan pemberian simvastatin dosis tinggi tidak memiliki efek langsung pada kerja insulin seluruh tubuh atau jaringan spesifik dan deposisi lipid ektopik, penurunan asam lemak bebas mungkin memediasi perubahan sensitivitas insulin *in* vivo (Szendroedi et al., 2009).

Berdasarkan data kadar insulin setiap kelompok perlakuan pada semua kelompok kecuali kelompok dengan perlakuan pakan lemak mengalami penurunan kadar insulin darah puasa dengan rentang penurunan dari 1,96% hingga 20,64% mulai hari ke-30 hingga hari ke-60 pengamatan. Sedangkan dari ketiga obat hiperlipidemia yang diujikan, tidak ada satupun kelompok perlakuan yang menunjukkan penurunan kadar insulin yang signifikan secara statistik walaupun ketiga obat dapat menurunkan kadar insulin.

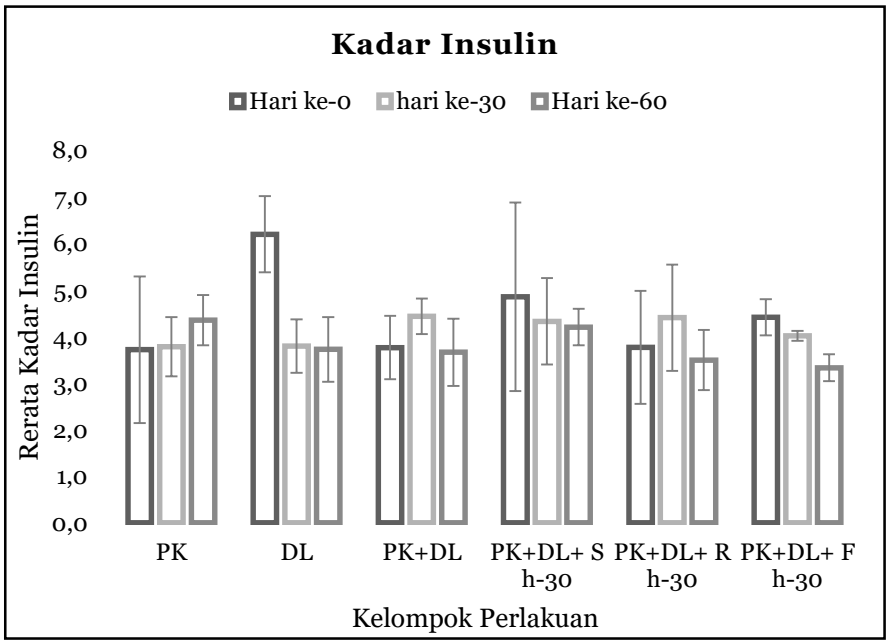
Berbeda dengan pengukuran kadar GDP, kelompok perlakuan pil kontrasepsi (PK) dan kombinasi antara pil kontrasepsi dan diet lemak (PK+DL) pada pengukuran kadar insulin mengalami penurunan termasuk kelompok perlakuan dengan pemberian obat antihiperlipidemia dengan rentang penurunan kadar insulin mulai dari 1,96% hingga 20,64% mulai hari ke-30 hingga hari ke-60 pengamatan. Tikus yang diinduksi pakan lemak dapat menyebabkan peningkatan berat badan yang dapat memicu pelepasan *non-ester fatty acids* (NEFA), gliserol, hormon, dan sitokin proinflamasi. Menurunnya fungsi sel beta pankreas dapat disebabkan oleh meningkatnya kadar NEFA yang secara kronis dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin dan biosintesisnya (Kahn et al., 2006).

Data kadar insulin setiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 2 dan gambar 2.

Tabel 2. Hasil pengujian kadar glukosa pada tikus betina (*rattus novergicus*) setelah pemberian pil kontrasepsi, diet lemak selama 60 hari, dan pemberian simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat dari hari ke 30 sampai 60

No.	Kelompok Perlakuan	Rerata Kadar Insulin ± SD			Perubahan insulin H0-H1 (%)	Perubahan Insulin H1-H2 (%)	*Paired t-test*	
		Hari ke-0 (H0)	Hari ke-30 (H1)	Hari ke-60 (H2)			Hari 0-30	Hari 30-60
1	PK	3,72 ± 1,58	3,78 ± 0,64	4,36 ± 0,54	1,69%	15,12%	0.935	0.487
2	DL	6,20 ± 0,82	3,80 ± 0,57	3,73 ± 0,69	-38,69%	-1,96%	0.096	0.869
3	PK+DL	3,77 ± 0,68	4,44 ± 0,38	3,67 ± 0,72	17,82%	-17,43%	0.164	0.340
4	PK+DL+S h-30	4,86 ± 2,03	4,33 ± 0,93	4,21 ± 0,39	-10,84%	-2,88%	0.664	0.795
5	PK+DL+R h-30	3,77 ± 1,22	4,41 ± 1,14	3,50 ± 0,65	16,96%	-20,64%	0.648	0.465
6	PK+DL+F h-30	4,42 ± 0,39	4,02 ± 0,11	3,33 ± 0,29	-9,08%	-17,10%	0.134	0.093

Keterangan : *) nilai signifikan berada pada p < 0,05



Gambar 2. Grafik nilai insulin pada tikus pada hari ke-0, hari ke-30, dan hari ke-60. Keterangan ; PK = Pil Kontrasepsi ; DL = Diet Lemak ; PK+DL+N = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + NaCMC ; PK+DL +S = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Simvastatin ; PK+DL +R = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Rosuvastatin ; PK+DL +F = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Fenofibrat ; (*) = nilai signifikan berada pada p <0,05.

Berdasarkan Studi yang dilakukan oleh Uusitupa, Schwab, dan Makimattila pada tahun 1994 yang dimana pengaruh diet lemak jenuh tinggi pada wanita dapat memperparah toleransi glukosa dan sensitivitas insulin. Namun, pada penelitian lain yang dilakukan oleh Riccardi dan Rivellese pada tahun 2000 memperlihatkan pada individu sehat yang diberikan diet lemak jenuh tinggi selama tiga bulan justru dapat meningkatkan sensitivitas insulin secara signifikan sehingga menurunkan kadar insulin. Menariknya adalah, efek tersebut akan menghilang ketika asupan lemak yang diberikan melebihi 38% (Green., 2014). Pada penelitian ini juga terlihat bahwa antara kelompok pakan lemak dan kelompok pakan lemak + pil kontrasepsi + NaCMC terjadi perbedaan kadar insulin, dimana ada yang meningkat dan ada yang menurun mulai hari ke-30 hingga hari ke-60 pengamatan. Naik atau menurunnya kadar insulin tidak selalu menunjukkan disfungsi, karena kadar insulin yang disekresikan tergantung pada kebutuhan tubuh dan kadar glukosa darah (Kahn et al., 2006).

Berdasarkan Tabel 2, tidak ada satupun kelompok perlakuan yang menunjukkan penurunan kadar insulin yang signifikan secara statistik, walaupun ketiga obat terlihat menurunkan kadar insulin. Sementara pada penelitian yang dilakukan Ramakrishnan dkk pada tahun 2016, fenofibrat terlihat dapat menurunkan klirens insulin dan sekresi insulin. Fibrat meningkatkan sensitivitas insulin namun mekanisme tersebut belum jelas. Pada penelitian tersebut diduga karena efek negatif dari klirens insulin hepatik yang dimediasi oleh penurunan ekspresi CEACAM1 dependen PPAR-alfa pada hati. Hal ini merupakan faktor kunci peran CEACAM1 pada hati yang mengoordinaskan pengaturan metabolisme lemak dan insulin pada hati untuk menjaga sensitivitas insulin dan homoeostasis glukosa (Ramakrishnan et al., 2016).

Hasil pengamatan dan perhitungan nilai HOMA-IR menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan mengalami penurunan nilai HOMA-IR yang cukup tinggi dengan rentang penurunan sebesar 13,85% hingga 56,47% pada hari ke-30 hingga hari ke-60. Dibandingkan dengan simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat memperoleh penurunan nilai HOMA-IR yang cukup besar (>50%), walaupun secara statistik hanya fenofibrat yang mencapai nilai signifikan.

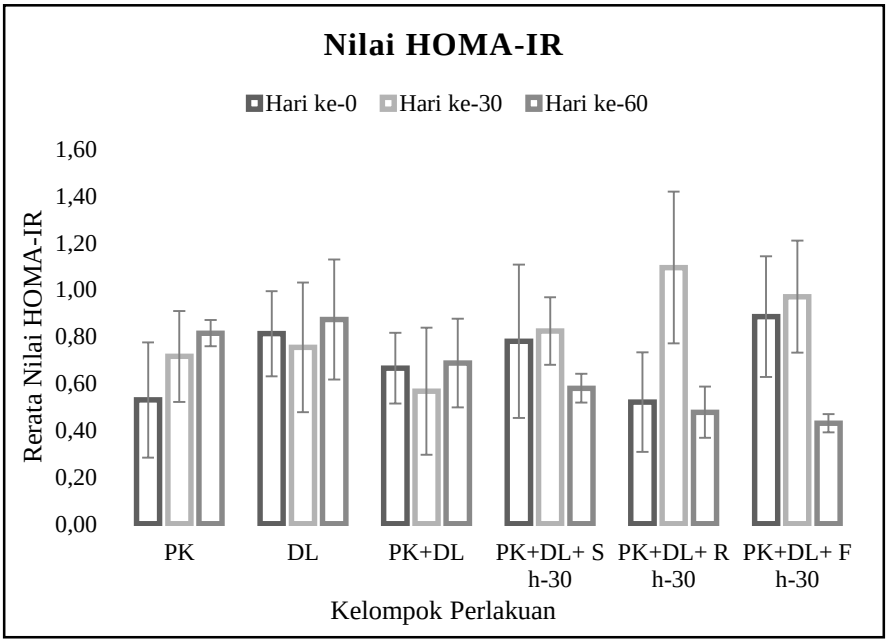
Homeostasis Model Assessment-Estimated Insulin Resistance (HOMA-IR) yang dikembangkan oleh Matthews dkk digunakan untuk mengukur tingkat resistensi insulin (Qu et al., 2011). Hasil penelitian menunjukkan semua kelompok mengalami peningkatan nilai HOMA-IR pada hari ke-0 hingga hari ke-30 pengamatan (sebelum kelompok

perlakuan diberikan obat). Penelitian yang dilakukan Fraulob dkk juga menunjukkan adanya peningkatan nilai HOMA-IR secara signifikan pada tikus yang diberi diet lemak tinggi. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya kadar adiponektin plasma yang berefek negatif pada kadar insulin (peningkatan kadar), dan secara positif menyebabkan peningkatan kadar trigliserida serta meningkatkan nilai HOMA-IR (Fraulob et al., 2010). Hasil perhitungan HOMA-IR selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 3.

Tabel 3. Hasil pengujian kadar glukosa pada tikus betina (*rattus novergicus*) setelah pemberian pil kontrasepsi, diet lemak selama 60 hari, dan pemberian simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat dari hari ke 30 sampai 60

No.	Kelompok Perlakuan	Rerata Nilai HOMA(IR) ± SD			Perubahan HOMA(IR) H0-H1 (%)	Perubahan HOMA(IR) H1-H2 (%)	*Paired t-test*	
		Hari ke-0 (H0)	Hari ke-30 (H1)	Hari ke-60 (H2)			Hari 0-30	Hari 30-60
1	PK	0,53 ± 0,25	0,72 ± 0,19	0,81 ± 0,06	35,20%	-13,85%	0.040*	0.525
2	DL	0,81 ± 0,18	0,75 ± 0,28	0,87 ± 0,26	-7,21%	15,79%	0.826	0.162
3	PK+DL	0,66 ± 0,15	0,57 ± 0,27	0,69 ± 0,19	-14,85%	21,23%	0.415	0.367
4	PK+DL+S h-30	0,78 ± 0,33	0,82 ± 0,14	0,58 ± 0,06	5,54%	-29,63%	0.752	0.053
5	PK+DL+R h-30	0,52 ± 0,21	1,09 ± 0,32	0,48 ± 0,11	110,58%	-56,47%	0.185	0.117
6	PK+DL+F h-30	0,88 ± 0,26	0,97 ± 0,22	0,43 ± 0,04	9,62%	-55,69%	0.396	0.050*

Keterangan : *) nilai signifikan berada pada p < 0,05



Gambar 3. Grafik nilai HOMA-IR pada tikus pada hari ke-0, hari ke-30, dan hari ke-60. Keterangan ; PK = Pil Kontrasepsi ; DL = Diet Lemak ; PK+DL+N = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + NaCMC ; PK+DL +S = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Simvastatin ; PK+DL +R = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak +

Rosuvastatin ; PK+DL +F = Pil Kontrasepsi + Diet Lemak + Fenofibrat ;
(*) = nilai signifikan berada pada p <0,05

Berdasarkan data pengukuran kadar glukosa darah puasa dan kadar insulin yang telah diperoleh sebelumnya, dilakukan perhitungan nilai HOMA-IR dengan hasil yang terlihat pada table 3. Berdasarkan tabel 3, semua kelompok perlakuan (kecuali kelompok diet lemak dan kombinasi pil kontrasepsi dan diet lemak) mengalami penurunan nilai HOMA-IR yang cukup tinggi dengan rentang penurunan sebesar 13,85% hingga 56,47% pada hari ke-30 hingga hari ke-60. Dari ketiga obat antihiperlipidemia, baik rosuvastatin maupun fenofibrat dapat menurunkan nilai HOMA-IR lebih dari 50% dibanding sebelum pemberian terapi. Namun secara statistik, hanya fenofibrat yang dapat menurunkan nilai HOMA-IR secara signifikan ($p<0,05$). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Anagnostis et al., (2011) juga menunjukkan peningkatan nilai HOMA-IR pada pasien non diabetik dengan dislipidemia yang diberi rosuvastatin dibandingkan dengan atorvastatin (Anagnostis et al., 2011). Namun masih terdapat beberapa kontradiksi. Penelitian lain yang dilakukan oleh Her et al., (2010) yang menggunakan 76 pasien memperlihatkan adanya peningkatan nilai HOMA-IR pada masing-masing subjek yang diberikan atorvastatin, rosuvastatin, dan atorvastatin/ezetimibe walaupun peningkatannya tidak mencapai signifikan (Her et al., 2010). Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Hyun dkk (2020) yang menggunakan 134 pasien dislipidemia dan 662 pasien tanpa dislipidemia. Penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan nilai HOMA-IR pada pasien yang menggunakan statin (Hyun et al., 2020). Pada penelitian ini, hanya fenofibrat yang menurunkan kadar HOMA-IR secara signifikan, sehingga dapat dikatakan bahwa dari ketiga terapi, fenofibrate yang dianggap mampu menurunkan resiko resistensi insulin pada tikus yang diinduksi kontrasepsi oral. Beberapa penelitian mendukung penggunaan fenofibrate untuk meningkatkan sensitivitas insulin terutama pada pasien yang mengalami dislipidemia dan penurunan kontrol glikemik (Kei, 2013;Wysocki et al., 2004).

Penelitian ini memiliki keterbatasan diantaranya penelitian ini hanya menggunakan biomarker glukosa darah puasa dan insulin tanpa pengukuran adiponektin dan leptin darah yang juga merupakan parameter resistensi insulin (Frithioff-Bøjsøe et al., 2020). Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan biomarker adiponektin dan leptin untuk mengkonfirmasi hasil dari penelitian ini.

KESIMPULAN

Simvastatin, rosuvastatin, serta fenofibrat dapat menurunkan kadar glukosa pada subjek tikus betina

dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral namun hanya simvastatin dan rosuvastatin yang mencapai nilai signifikan (p<0,05). Walaupun demikian, dibandingkan simvastatin, penurunan kadar gula darah puasa dengan pemberian fenofibrat lebih besar (46,12%) dibandingkan simvastatin (28,17%). Dari ketiga obat uji, hanya fenofibrat yang dapat menurunkan indeks resistensi insulin HOMA-IR secara signifikan (p<0,05) setelah diberikan selama 30 hari pada tikus yang diinduksi dislipidemia menggunakan pil kontrasepsi. Hasil penelitian ini dapat berimplikasi klinik untuk mempertimbangkan penggunaan fenofibrat pada wanita pengguna pil kontrasepsi yang mengalami dislipidemia untuk menurunkan risiko resistensi insulin.

DAFTAR PUSTAKA

Anagnostis, P., Selalmatzidou, D., Polyzos, S. A., Panagiotou, A., Slavakis, A., Panagiotidou, A., Athyros, V. G., Karagiannis, A., Mikhailidis, D. P., & Kita, M. (2011). Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: A prospective randomised open-label study. *International Journal of Clinical Practice*, *65*(6), 679–683. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02655.x

Arsana, P. M., Rosandi, R., Manaf, A., Budhiarta, A., & Hikmat Permana. (2019). Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. *Pb. Perkeni*, 9. https://doi.org/10.1002/bit.22430

Athyros, V., Kakafika, A., Tziomalos, K., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. (2009). Pleiotropic Effects of Statins - Clinical Evidence. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(5), 479–489. https://doi.org/10.2174/138161209787315729

Bellia, A., Rizza, S., Lombardo, M. F., Donadel, G., Fabiano, R., Andreadi, K., Quon, M. J., Sbraccia, P., Federici, M., Tesauro, M., Cardillo, C., & Lauro, D. (2012). Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis*, *223*(1), 197–203. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.015

Bhattacharya, S., Kundu, R., Dasgupta, S., & Bhattacharya, S. (2012). Mechanism of Lipid Induced Insulin Resistance: An Overview. *Endocrinology and Metabolism*, *27*(1), 12. https://doi.org/10.3803/enm.2012.27.1.12

Damci, T., Tatliagac, S., Osar, Z., & Ilkova, K. (2003). Fenofibrate treatment is associated with better glycemic control and lower serum leptin and insulin levels in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia. *European Journal of Internal Medicine*, *14*(6), 357–360. https://doi.org/10.1016/S0953-6205(03)90001-X

Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). A mouse model of metabolic syndrome: Insulin resistance, fatty liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *46*(3), 212–223. https://doi.org/10.3164/jcbn.09-83

Frithioff-Bøjsøe, C., Lund, M. A. V., Lausten-Thomsen, U., Hedley, P. L., Pedersen, O., Christiansen, M., Baker, J. L., Hansen, T., & Holm, J. C.

(2020). Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatric Diabetes*, *21*(2), 194–202. https://doi.org/10.1111/pedi.12964

Green, C. J., & Hodson, L. (2014). The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*, *6*(11), 5018–5033. https://doi.org/10.3390/nu6115018

Her, A. Y., Kim, J. Y., Kang, S. M., Choi, D., Jang, Y., Chung, N., Manabe, I., & Lee, S. H. (2010). Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, *15*(2), 167–174. https://doi.org/10.1177/1074248409357922

Hyun, M. H., Jang, J. W., Choi, B. G., Na, J. O., Choi, C. U., Kim, J. W., Kim, E. J., Rha, S. W., Park, C. G., Lee, E., & Seo, H. S. (2020). Risk of insulin resistance with statin therapy in individuals without dyslipidemia: A propensity-matched analysis in a registry population. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *47*(6), 947–954. https://doi.org/10.1111/1440-1681.13272

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, *444*(7121), 840–846. https://doi.org/10.1038/nature05482

Kei, A. (2013). Effect of hypolipidemic treatment on glycemic profile in patients with mixed dyslipidemia. *World Journal of Diabetes*, *4*(6), 365. https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.365

Kim, J., Lee, H. S., & Lee, K. Y. (2018). Effect of statins on fasting glucose in non - diabetic individuals : nationwide population - based health examination in Korea. *Cardiovascular Diabetology*, 1–11. https://doi.org/10.1186/s12933-018-0799-4

Koh, Kwang Kon. Quon Michael J. Han, Seung Hwan. Lee Yonghee. Ahn Jeong Yeal. Kim Soo Jin. Koh Yesl. Shin, E. K. (2008). Simvastatin Improves Flow-Mediated Dilation but Reduces Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity in Hypercholesterolemic Patients. *Diabetes Care*, *31*. https://doi.org/10.2337/dc07-2199.Clinical

Krysiak, R., & Okopien, B. (2013). Effect of simvastatin on hemostasis in patients with isolated hypertriglyceridemia. *Pharmacology*, *92*(3–4), 187–190. https://doi.org/10.1159/000341909

Manuaba. (2010). *Ilmu Kebidanan, Penyakit Kandungan, dan KB*. EGC.

Moreno-Fernández, S., Garcés-Rimón, M., Vera, G., Astier, J., Landrier, J. F., & Miguel, M. (2018). High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*, *10*(10), 1–15. https://doi.org/10.3390/nu10101502

Moutzouri, E., Liberopoulos, E., Mikhailidis, D. P., Kostapanos, M. S., Kei, A. A., Milionis, H., & Elisaf, M. (2011). Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. *International Journal of Clinical Practice*, *65*(11), 1141–1148. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02779.x

Olatunji, L. A., Michael, O. S., Adewumi, F. O., Aiyegboyin, I. J., & Olatunji, V. A. (2012). Combined estrogen-progestogen but not progestogen-only oral contraceptive alters glucose tolerance and plasma lipid profile in female rats. *Pathophysiology*, *19*(1), 29–34. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2011.09.001

Pallardo, L. F., Cano, A., Cristobal, I.,

Blanco, M. A., Lozano, M., & Lete, I. (2012). Hormonal Contraception and Diabetes. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*, *5*, CMWH.S9934. https://doi.org/10.4137/cmwh.s9934

Qu, H. Q., Li, Q., Rentfro, A. R., Fisher-Hoch, S. P., & McCormick, J. B. (2011). The definition of insulin resistance using HOMA-IR for americans of mexican descent using machine learning. *PLoS ONE*, *6*(6), 4–7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021041

Ramakrishnan, S. K., Russo, L., Ghanem, S. S., Patel, P. R., Oyarce, A. M., Heinrich, G., & Najjar, S. M. (2016). Fenofibrate decreases insulin clearance and insulin secretion to maintain insulin sensitivity. *Journal of Biological Chemistry*, *291*(46), 23915–23924. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.745778

Salunkhe, V. A., Elvstam, O., Eliasson, L., & Wendt, A. (2016). Rosuvastatin treatment affects both basal and glucose-induced insulin secretion in INS-1 832/13 cells. *PLoS ONE*, *11*(3), 1–13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151592

Salunkhe, V. A., Mollet, I. G., Ofori, J. K., Malm, H. A., Esguerra, J. L. S., Reinbothe, T. M., Stenkula, K. G., Wendt, A., Eliasson, L., & Vikman, J. (2016). Dual Effect of Rosuvastatin on Glucose Homeostasis Through Improved Insulin Sensitivity and Reduced Insulin Secretion. *EBioMedicine*, *10*, 185–194. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.007

Scattolini, V., Luni, C., Zambon, A., Galvanin, S., Gagliano, O., Ciubotaru, C. D., Avogaro, A., Mammano, F., Elvassore, N., & Fadini, G. P. (2016). Simvastatin Rapidly and Reversibly Inhibits Insulin Secretion in Intact Single-Islet Cultures. *Diabetes Therapy*, *7*(4), 679–693. https://doi.org/10.1007/s13300-016-0210-y

Soska, V., Fiala, J., Nebeska, K., Jarkovsky, J., & Hruba, D. (2011). The atherogenic index of plasma is increased by hormonal contraception. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, *71*(2), 94–100. https://doi.org/10.3109/00365513.2011.553240

Szendroedi, J., Anderwald, C., Krssak, M., Bayerle-Eder, M., Esterbauer, H., Pfeiler, G., Brehm, A., Nowotny, P., Hofer, A., Waldhausl, W., & Roden, M. (2009). Effects of high-dose simvastatin therapy on glucose metabolism and ectopic lipid deposition in nonobese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, *32*(2), 209–214. https://doi.org/10.2337/dc08-1123

Williams, D., & Feely, J. (2002). Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, *41*(5), 343–370. https://doi.org/10.2165/00003088-200241050-00003

Wysocki, J., Belowski, D., Kalina, M., Kochanski, L., Okopien, B., & Kalina, Z. (2004). Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *42*(4), 212–217. https://doi.org/10.5414/cpp42212