Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 9, No. 2, 2004, 76 - 81
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 99/DIKTI/Kep/2003

ISSN: 1410-6177

Efek Rilmenidin Terhadap Tekanan Darah Dan Laju Jantung Pada Tikus Sprague-Dawley Terekspansi Volume Salin

Helmi Arifin, Armenia, E.J. Johns[2], A.S. Munavvar[1] & A.P.M. Yusof[1]

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas

[1]School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Penang Malaysia

[2]Department of Physiology, Medical School, Birmingham, B15 2TT United Kingdom

Diterima tanggal : 2 Juli 2004; Disetujui tanggal :9 Agustus 2004

Abstract

This experiment sets out to examine the effect of rilmenidine on blood pressure (Systolic blood pressure : SBP , Diastolic blood pressure SBP) reduction and heart rate (HR) on acute saline volume expansion Sprague-Dawley (SD) male rats. The animals were anaesthetised with a mixture of fluothane/O2 and thereafter maintained on chloralose urethane administrated i.v.via femoral vein. Changes in SBP, DBP and HR were monitored using a Grass transducer connected to LabVIEW data aquisition system on a Macintosh computer. Saline (0.9% w/v NaCl) was infused at 3 ml/h and the experiment began 2h later. Following the collection of baseline data, bolus doses of rilmenidine, 0, 100, 300 and 1000 µg/kg body weight were administered 15 minutes before saline infusion was expanded, such that the animal received 0.25% body weight/min over 40 min, and blocks of recording were made every 5 min. The data obtained was compared using 2 way ANOVA and was considered to be significant when $P<0.05$.

The results showed that, saline volume expansion on the SD rats reduced the lowering blood pressure and HR of rilmenidine.

Keywords : Rilmenidine, Blood Pressure and Saline volume expansion

Pendahuluan

Gangguan keseimbangan garam merupakan penyebab utama kelebihan atau kekurangan volume cairan tubuh, sedangkan gangguan keseimbangan air bertanggung jawab dalam terjadinya hipertonisitas (hipernatremia) dan hipotonisitias (hiponatremia). Kelebihan NaCl akan diikuti oleh peningkatan tonisitias yang akan merangsang sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan dengan demikian juga akan menyebabkan retensi air yang mengakibatkan hipernatremia. Akan tetapi keadan patologis ini tidak dapat pantau secara klinik, walaupun konsekwensinya terjadinya ekspansi volume cairan ekstrasel. Sebaliknya bila terjadi defisiensi natrium, maka tonisitas cairan tubuh akan menurun, ini akan menyebabkan hambatan dari sekresi ADH, dan sebagai efek sekunder adalah terjadinya peningkatan ekskresi air sehingga hiponatremia tidak dapat dicegah. Keadaan ini akan dimanifestasikan sebagai penyusutan volume atau berkurangnya volume cairan ekstrasel (Androgue & Wesson, 1995).

Penulis untuk korespondensi: Telp.62-751-71682,Fax.62-751-7311
E-mail : helmi_arifin@yahoo.com

Pemberian ekspansi volume salin (larutan NaCl 0.9%) pada tubuh akan memberikan efek-efek yang meliputi peningkatan pengaliran urin, perembesan natrium, keluaran jantung dan volume sekuncup, serta penurunan tintangan perifer total. Hal ini mungkin atau tidak diikuti perubahan tekanan darah (Clement *et al*., 1972 dan Mancia *et al*., 1975).

Rilmenidin, [(N-disiklopropilmetil)-amino-2-oksazolin] adalah suatu analog oksazoline dari klonidin dengan efek antihipertensif yang hampir sama dengan klonidin (Laubie *et al*., 1985; Van Zwieten *et al*., 1986, Van Zwieten , 1988). Obat ini bekerja pada sistem saraf pusat dan mempunyai efek menurunkan tekanan darah sampai 24 jam (Bousquet *et al*, 1991). Walaupun pada mulanya rilmenidin dan klonidin hanya dianggap sebagai agonis adrenoseptor-α_2 yang baik, sebenarnya kedua-duo obat ini tergolong ke dalam kelas baru agonis gabungan dari adrenoseptor-α_2 dan reseptor imidazolin. Rilmenidin adalah lebih selektif berikatan dengan adrenoseptor-α_2 dibandingkan adrenoseptor-α_1 (Guicheney *et al*., 1981; Verbeuren *et al*., 1990), mempunyai selektivitas yang tinggi terhadap reseptor imidazolin dibandingkan adrenoseptor-α_2 (Gomez *et al*., 1991). Rilmenidin mempunyai efek samping pada sistem saraf pusat

(sedasi) yang lebih kecil dibandingkan klonidin (Laubie *et al.*, 1985; Fillastre *et al.*, 1988, Mahieux, 1989), dan efek "rebound" setelah pemberhentian pemberian obat ini lebih kecil (Sannajust *et al.*, 1989; Galley *et al.*, 1988). Dalam penelitian ini telah dilihat pengaruh ekspansi volume salin secara akut terhadap efek rilmenidin (tekanan darah dan laju jantung) serta aktivitas saraf simpatis ginjal pada tikus Sprague-Dawley.

Metodologi Penelitian

1. Bahan, Hewan percobaan

Bahan : Rilmenidin, NaCl, Wacker RTV-2E 604 A.
Hewan: Dalam penelitian ini dipakai hewan tikus jantan jenis Sprague Dawley (SD) dengan berat badan antara 250 - 300 gram. Sebelum percobaan dilakukan, hewan terlebih dahulu dipelihara (aklimatisasi) selama satu minggu pada suhu kamar, diberi makan berupa pelet dan air minum secukupnya. Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus yang selama masa aklimatisasi memperlihatkan tingkah laku normal dan tidak mengalami perubahan berat lebih dari 10 %.

2. Prosedur Penelitian

Hewan yang telah dipuasakan makan selama 16 jam, dibius dengan campuran gas fluothane/O_2 dengan kecepatan aliran 4 dan 5 l/min selama 2 menit, lalu pembiusan dipertahankan dengan pemberian chloralose/urethane (12 mg dan 180 mg/ml) 0.1 ml/5 menit (6-7 kali pemberian), dilanjutkan dengan 0.05 ml/30 menit bila perlu melalui vena femoral (Zhang & Johns, 1997). Trakea dikanulasi untuk memfasilitasi jalannya pernafasan. Arteri femoral dikanulasi untuk menentukan tekanan darah arteri (SBP dan DBP), laju jantung (HR = Heart rate) yang dimonitor menggunakan Grass transducer yang dihubungkan langsung dengan program LabVIEW dalam komputer Macinthosh. Selesai pembedahan hewan diberikan 3 ml larutan salin (intra vena) untuk pemulihan, dan selama percobaan berlangsung aliran infus salin tetap diberikan dengan kecepatan 3 ml/jam. Setelah hewan diistirahatkan selama 2 jam, dibuat rekaman data dasar (baseline) dari masing-masing parameter (SBP, DBP dan HR), kemudian diberikan rilmenidin dengan dosis (0, 100, 300 and 1000 µg/kg) melalui vena femoral dan semua perubahan parameter kembali dicatat 15 menit kemudian. Setelah itu kecepatan aliran infus salin ditingkatkan sehingga hewan menerima cairan salin sebesar 0.25% berat badan/menit selama 40 menit (Ekspansi volume salin = EVS). Data setiap parameter di atas dicatat setiap 5 menit selama percobaan berlangsung (40 menit), dan dilanjutkan sampai satu jam setelah penghentian ekspansi volume.

3. Analisis data

Data dianalisa menggunakan ANOVA dua arah dengan derajat keberartian 5% ($P<0.05$), dilanjutkan dengan Duncan's post-hoc test.

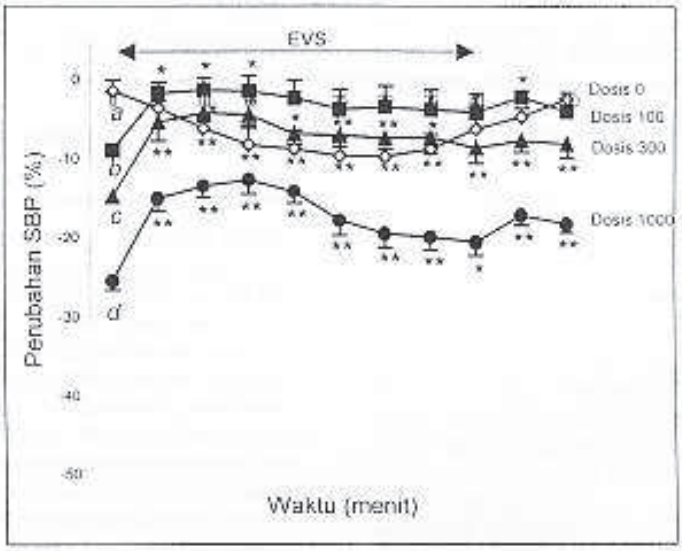
Hasil Dan Pembahasan

Hasil Penelitian

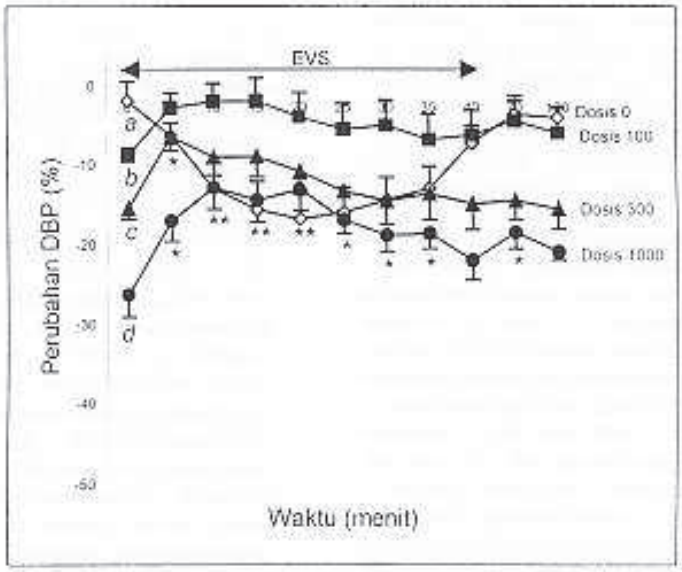
Dalam penelitian ini terlihat bahwa pemberian rilmenidin 100 µg/kg terjadi penurunan SBP sebanyak 8.96 ± 0.8 %. Selama proses EVS terlihat adanya peningkatan ($P < 0.05$) SBP sampai ke menit 20, sesudah itu SBP kembali menurun sampai ke akhir masa EVS. Keadaan ini tidak banyak berubah setelah proses EVS dihentikan. Pada pemberian rilmenidin dosis 300 µg/kg purunan SBP adalah 14.73 ± 0.8 %, meningkat secara nyata ($P < 0.05$) selama berlangsungnya proses EVS sampai proses EVS berakhir. Keadaan ini berlanjut sampai sejam sesudah proses EVS dihentikan. Pemberian rilmenidin 1000 µg/kg terjadi penurunan SBP 25.58 ± 1.1 %. Selama pemberian EVS terjadi peningkatan SBP sampai ke akhir proses EVS, berlanjut sampai sejam sesudah proses EVS dihentikan.

Pemberian rilmenidin 100 µg/kg menyebabkan penurunan DBP 8.72 ± 1.0 %. DBP mengalami perubahan yang tak nyata ($P > 0.1$) baik semasa berlangsungnya proses VE maupun sampai sejam setelah proses EVS dihentikan. Dosis rilmenidin 300 µg/kg menurunkan DBP 15.37 ± 1.3 %. Pemberian VES terjadi peningkatan DBP menit-menit awal proses EVS dan kembali menurun sampai ke akhir masa proses EVS dan berterusan sampai ke sejam setelah proses EVS dihentikan. Pada dosis 1000 µg/kg DBP turun 26.18 ± 2.8 %. DBP meningkat di awal proses EVS, namun kembali menurun secara nyata pada akhir masa proses VE.

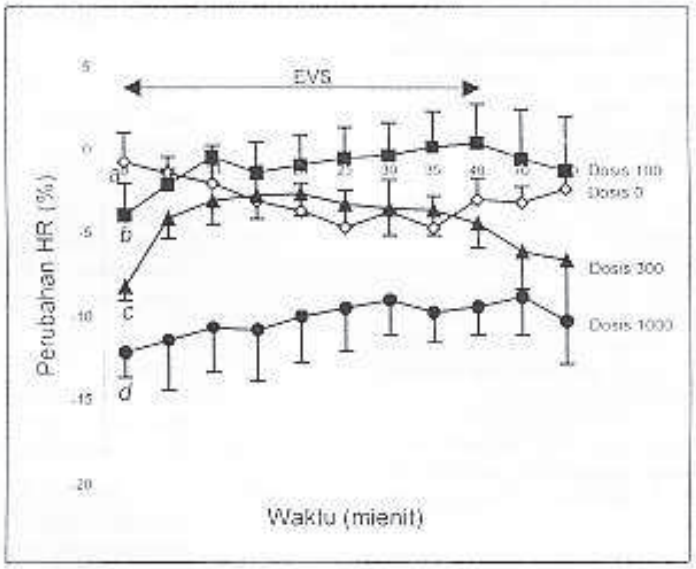
Pemberian rilmenidin 100 µg/kg dapat menurunkan HR sebesar 3.96 ± 1.9 %. Penurunan ini tidak banyak berubah selama berlangsungnya proses EVS maupun setelah proses EVS dihentikan. Untuk rilmenidine 300 µg/kg terlihat penurunan HR sebesar 8.24 ± 0.8 %. Penurunan HR ini tidak banyak berubah selama berlangsungnya proses EVS maupun setelah proses VES dihentikan. Rilmenidin dosis 1000 µg/kg menyebabkan penurunan HR sebesar 12.18 ± 1.5 %. Tidak terjadi perubahan yang nyata terhadap HR baik selama berlangsungnya proses EVS maupun setelah proses EVS dihentikan.



Gambar 1. Efek berbagai dosis rilmenidin (µg/kg) terhadap penurunan tekanan darah sistole (SBP) dalam tikus SD terekspansi volume salin.
* P < 0.05 dan ** P < 0.01 dalam kumpulan yang sama; *a*, *b*, *c* dan *d* berbeda nyata (P<0.05) dalam kumpulan yang berbeda.



Gambar 2. Efek berbagai dosis rilmenidin (µg/kg) terhadap penurunan tekanan darah diastole (DBP) dalam tikus SD terekspansi volume salin.
* P < 0.05 dan ** P < 0.01 dalam kumpulan yang sama; *a*, *b*, *c* dan *d* berbeda nyata (P<0.05) dalam kumpulan yang berbeda.



Gambar 3. Efek berbagai dosis rilmenidin (µg/kg) terhadap laju jantung (HR) dalam tikus SD terekspansi volume salin.
a, b, c dan *d* berbeda nyata (P<0.05) dalam kumpulan yang berbeda.

Pembahasan

Adanya hambatan terhadap efek penurunan tekanan darah (SBPdan DBP) dan HR dan berbagai dosis rilmenidin dalam semua kumpulan tikus selama proses EVS, efek ini berlanjut sampai 60 menit proses EVS dihentikan. Hambatan ini semakin jelas apabila dosis rilmenidin semakin besar.

Di dalam sistem peredaran darah, tekanan darah senantiasa terkontrol dengan baik. Beberapa faktor yang bertanggung jawab mengawal tekanan darah arteri ini agar tetap dalam keadaan normal adalah aktivitas jantung, volume darah, rintangan perifer, sifat fisika dinding pembuluh darah dan kepekatan darah.

Pemberian EVS pada hewan sebagai gangguan secara mekanik pada baroreseptor yang mengontrol kerja haemodinamik di dalam tubuh, sedangkan rilmenidin bekerja sentral untuk menurunkan tekanan darah.

Agonis I_1 yang bertindak secara pusat seperti moksonidin dan rilmenidin mengakibatkan simpatoinhibisi periferi yang diperantarakan oleh reseptor imidazolin di RVLM (Van Zwitten, 1998).

Rilmenidin mempunyai efek yang nyata menurunakan tekanan darah baik tekanan sistol maupun tekanan diastol pada tikus normal jenis SD dan tikus jenis hipertensi (Helmi *et al.* 2000; 2001).

Hambatan terhadap efek rilmenidin dalam keadaan EVS pada tikus percobaan mungkin disebabkan telah terjadinya beberapa gangguan terhadap sistem pengontrol darah selama keadaan EVS. Gangguan yang terjadi selama EVS dapat menyebabkan terjadinya retensi natrium, peningkatan volume dalam intrasel, perubahan aktivitas sistem saraf simpatik dan sistem renin-angiotensin (RAS) serta peningkatan reaktivitas vaskular (Ramos, 1980). Untuk itu perlu untuk dipertimbangkan dan disesuaikan dosis rilmenidin untuk pengobatan hipertensi pada penderita yang akibat patologinya telah mengalami retensi air dan natrium. Rilmenidin merupakan contoh obat antihipertensi baru yang bekerja secara pusat yang menyebabkan simpatoinhibisi perifer yang dimediasi oleh reseptor-reseptor I_1 di dalam retroventrolateral medulla oblongata (RVLM). Rilmenidin mempunyai efek samping yang lebih baik berbanding klonidin dan µ-metildopa, hal ini mungkin disebabkan afinitasnya yang kurang terhadap adrenoseptor-α_2 (Van Zwitten, *et al.*, 1986; Van Zwitten dan Peters, 1999).

Efek hipotensif rilmenidin memperlihatkan bahwa adrenoseptor-α_2 terlibat dalam simpatoinhibisi pusat yang

dihasilkan oleh obat tersebut. Berkurangnya tonus simpatik yang sebabkan oleh rilmenidin dalam hewan percobaan disebabkan oleh hambatan pelepasan noradrenalin prasinap perifer dari saraf simpatik postganglion (Szabo *et al.*, 1999), sedangkan mekanisme barorefleks tidak hanya perlu untuk mempertahankan paras tekanan darah dalam waktu singkat, tapi juga mempertahankan efek-efek sentral dari kerja obat antihipertensi (Medvedev *et al.*, 1998).

Bila dibandingkan kerja dari antagonis-antagonis μ-$_2$ dan antagonis imidazolin terhadap efek rilmenidin dan alpha metil noradrenalina (AMNA) menunjukkan bahwa kedua obat tersebut bekerja pada reseptor yang berbeda, kemungkinan pada reseptor imidazolin yang satunya dan adrenoseptor-α_2 bagi yang lainnya. Kedua kerja tersebut penting dalam penurunan tonus simpatik dan tekanan darah dalam RVLM (Head & Burke 2000).

Selama tikus dirawat dengan rilmenidin tekanan arteri relatif tidak sensitif terhadap penganbilan sodium, dan rilmenidin juga menurunkan kebutuhan terhadap garam (Cechetto & Klin 1998).

Kesimpulan Dan Saran

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahawa terjadi hambatan kerja rilmenidin terhadap penurunan tekanan darah dan laju jantung. Hal ini terlihat dengan makin kecilnya efek penurunan tekanan darah (SBP, DBP) dan HR oleh berbagai dosis rilmenidin dalam tikus percobaan selama proses EVS berlangsung, berlanjut sampai 60 menit proses EVS dihentikan. Hambatan ini semakin jelas apabila dosis rilmenidin semakin besar. Untuk itu disarankan agar perlu dilakukan penyesuaian dosis rilmenidin untuk menurunkan tekanan darah bagi pasien yang akibat patologinya menggangu keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh.

Daftar Pustaka

Androgue, H.J., Wesson D.E. (1995). *Renal failure*. Blackwell Science Inc. U.S.A.

Bousquet, P., Feldman, J., Bloch, R., Schwartz, J. (1991). The nucleus reticularis lateralis: a region highly sensitive to clonidine. *Eur. J. Pharmacol.*, 69, 389-392.

Cechetto, D.F., Kline, R.L. (1998). Complementary antihypertensive action of rilmenidine on the pressure-natriuresis relationship and sodium preference in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* Suppl; 16 (3):S13-17.

Clement, D.L., Pelletier, C.L., and. Sheperd, J.T. (1972). Role of vagal afferents in the control of renal sympathetic nerve activity in the rabbit. *Circ. Res.*, 31, 824-830.

Fillastre, J.P., Letac, B., Galinier, F., Le Bihan, G. & Schwartz., J. (1988). A multicentre double blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. *Int. J. Cardiol.*, 61, 81D-85D.

Galley, P., Manciet, G., Hessel, H.J. & Michel, J.B. (1988). Antihypertensive efficacy and acceptability of rilmenidine in elderly hypertensive patients. *Int. J. Cardiol.* 61: 86D-90D.

Gomez, R., Fasabeeger, P., Feinland, G. & Reis, D. (1991). Rilmenidine lowers blood pressure via imidazole receptors in the brainstem C1 area. *Eur. J. Pharmacol.*, 195, 181-191.

Guicheney, P., Dausse, J.P. & Meyer, P., (1981). Relative affinities of S 3341 and clonidine for the α_1- and α_2-adrenoceptors of the rats brain. *J. Pharmacol.* (Paris), 12, 255-262.

Head, G.A., Burke, S.L. (2000). Comparison of renal sympathetic baroreflex effects of rilmenidine and alpha-methylnoradrenaline in the ventrolateral medulla of the rabbit. *J Hypertens*;18 (9):1263-1276.

Helmi, A., Armenia, E.J. Johns, A.S. Munavvar & A.P.M. Yusof. (2000). Effects of rilmenidine on mean blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve activity in diabetic rats. (2000). *Asia Pasific J. of Pharmacology*., S42-S43.

Helmi, A., Armenia, E.J. Johns, A.S. Munavvar & A.P.M. Yusof. (2001). Effects of rilmenidine and saline volume expansion on mean arterial blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve activity in diabetic spontaneously hypertensive rats. *16th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology Proceeding*. International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia.

Laubie, M., Poignant, J.C., Seuvee-Moreau, J., Dabire, H., Dresse, A., & Schmitt, H. (1985). Pharmacological properties of [N(dicyclopropyl-methylamino-2-oxazoline]. (S 334), and alpha2-adenoceptor agonist. *J. Pharmacol.* (Paris), 16, 259-278.

Manecia, G., Shepherd, J. T., and Donald, D. E., (1975). Role of cardiac pulmonary and carotid mecanoreceptors in the control of hindlimb and renal circulation in dogs, *Circ. Res.* **37** : 200-208.

Mabieux, F. (1989). Rilmenidine and vigilance, *Am. J. Physiol.*, **87**, Supp. 3C, 67S-74S.

Medvedev, O.S., Kunduzova, O.R., Murashev, A.N., Medvedeva, N.A. (1998). Influence of sino-aortic barodenervation on the cardiovascular effects of imidazoline-like drugs, *J Auton Nerv Syst*; 72(2-3):205-209.

Samaljust, F., Julien, C., Barres, C., Cerutti, C., Coenig-Berard, E. & Sassard, J. (1989). Cardiovascular effects of rilmenidine, a new α_2-adrenoceptor agonist, and clonidine in conscious spontaneously hypertensive rats, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **16**, 837-848.

Szabo, B., Urban, R. & Strake, K. (1993). Sympathoinhibition by rilmenidine in conscious rabbits: involvement of α_2-adrenoceptors. *Arch. Pharmacol.*, **348**: 539-600.

Van Zwieten, P.A., Theofen, M.H.M.C., Jonkman, F.A.M., Wilffert, B.DE., Jonge, A. and Timmermans, P.B.M.W.M. (1986). Central and periferal effects of S 3341 [N-(dicyclopropylmethayl)-amino-2-oxazoline] in animal. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.* **278**: 130-149.

Van Zwieten, P.A. (1988). Pharmacology of the alpha2-adrenoceptor agonist; rilmenidine. *Int J Cardiol.* **61**: 6D-14D.

Van Zwieten, P.A., Peters, S.L. (1999). Central II-imidazoline receptors as targets of centrally acting antihypertensive drugs. Clinical pharmacology of moxonidine and rilmenidine. *Ann. N Y Acad Sci.* **21**;881:420-429.

Zhang, T. and Johns, E.J., (1997). Somatosensory influences on renal sympathetic nerve activity in anaesthetized wistar and hypertensive rats. *Am. J. Physiology*; **272**, (*Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 41): R983-R990.