

Pengaruh Interaksi Metformin dengan Perasan Jahe pada Kadar Glukosa Darah dan Organ Mencit Diabetes

Kiki Riski Amelia, Nur Mita, Niken Indriyanti

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”,
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia
*Email: kikiamey99@gmail.com

Abstrak

Jahe memiliki berbagai senyawa yang berguna, seperti gingerol, zingiberol, zingiberen dan shaganol yang memiliki efek anti diabetes. Metformin dengan Jahe memiliki efek sinergis sebagai agen penurun kadar glukosa darah ketika keduanya dikombinasikan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh interaksi metformin dengan perasan jahe terhadap kadar glukosa dan organ mencit diabetes. Mencit diabetes yang telah diinduksi alloxan dibagi menjadi enam kelompok dan diobati dengan metformin, perasan jahe, kombinasi perasan jahe dan metformin 1×1 dan kombinasi perasan jahe dan metformin 2×1 selama empat hari. Kadar glukosa darah diukur sebelum dan sesudah pengobatan selama empat hari berturut-turut. Data berat badan yang didapatkan menunjukkan terjadi penurunan berat badan namun tidak signifikan. Data kadar glukosa darah menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai ($p < 0,05$). Index organ hati dan lambung yang diberi perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan. Degenerasi pada sel hepar berkurang saat diobati dengan perasan jahe, maupun kombinasi perasan jahe dengan metformin. Penggunaan jahe dengan metformin sekali sehari dapat menurunkan kadar glukosa darah tanpa menimbulkan resiko hipoglikemik dan degenerasi sel hepar.

Kata Kunci: Metformin, Zingiber officinale, diabetes mellitus

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v10i1.344>

■ Pendahuluan

Pada umumnya interaksi obat dengan makanan, minuman maupun obat tradisional dapat mempengaruhi efek terapi pasien yang berupa efek yang diinginkan atau efek yang menyebabkan toksisitas sehingga hasil terapi menjadi tidak optimal [1]. Interaksi obat dianggap penting terutama menyangkut obat dengan batas keamanannya salah

satu contohnya adalah interaksi antara obat dengan minuman yaitu obat metformin dengan perasan jahe.

Jahe merupakan salah satu tanaman yang memiliki manfaat sebagai alternatif pengobatan diabetes mellitus, di dalam jahe mengandung berbagai jenis metabolit yakni gingerol, zingiberol shaganol dan zingiberendan [2]. Gingerol yang

merupakan derivat senyawa fenol sebagai salah satu metabolit dari jahe yang mampu meningkatkan glukosa uptake di L6 sel otot dengan cara meningkatkan translokasi GLUT 4 ke permukaan membrane sel plasma otot [3].

Metformin adalah biguanides pertama yang digunakan lebih dari 40 tahun dalam pengobatan DM tipe dua [4]. Metformin menurunkan produksi glukosa hepatic dengan menghambat proses glukoneogenesis, meningkatkan sensitivitas insulin, melalui peningkatan ambilan dan pemakaian glukosa pada jaringan perifer, sehingga metformin disebut “*Sensitizer insulin*”. Selain itu dapat meningkatkan stimulasi insulin reseptor fosforilasi, dan stimulasi translokasi GLUT4 ke membrane plasma [5].

Oleh karena itu, berdasarkan mekanisme metformin dan jahe, belum ada penelitian mengenai interaksi yang terjadi saat keduanya dikombinasikan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh interaksi metformin dengan jahe terhadap kadar glukosa darah dan organ mencit diabetes yang diinduksi alloxan.

■ Metode Penelitian

Pembuatan Perasan Jahe

Jahe yang dipilih adalah jahe emprit, yang didapatkan di daerah Batu besaung, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia. Sampel jahe yang digunakan telah di setuju oleh Laboratorium Dendrologi dan Ekologi Hutan, Fakultas Kehutanan, Universitas Mulawarman (No.47/UN17.4.08/LL/2019). Jahe emprit ditimbang sebanyak 50 g dan dibersihkan, kemudian jahe diparut dan hasil parutan disimpan dalam wadah, kemudian ditimbang 5 g, disaring dengan kain saring dan filtrat hasil saringan siap digunakan untuk terapi pengobatan dengan dosis 2000 mg/ml. Perasan jahe diberikan berdasarkan berat badan mencit dan kapasitas lambungnya.

Hewan Uji

Dalam studi eksperimental yang dilakukan, dipilih 30 ekor mencit DDY jantan dengan berat 20-40 g, dipelihara didalam laboratorium yang memenuhi syarat [6]. Mencit yang digunakan telah disetujui oleh Komite Etik Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman (No.91/KEPK-FK/VI/2019).

Induksi Diabetes Mellitus Menggunakan Alloxan

Digunakan 30 mencit yang dipilih secara acak, dan dibagi hewan uji kedalam 6 kelompok perlakuan. Mencit diinduksi menggunakan alloxan secara

intraperitoneal sebanyak 180 mg/kgBB yang dilarutkan dalam NaCl 0,9%. Diukur kadar glukosa hewan uji baik setelah maupun sebelum diinduksi alloxan. Namun, sebelum mengukur kadar glukosa darah, mencit dipuasakan selama 2-3 jam. Glukosa darah diukur menggunakan glucometer (NESCO NO1F8E011658), dengan mengambil darah dari ekor atau *tail picture*. Setelah diinduksi, digunakan hewan uji dengan kadar glukosa darah di atas 200 mg/dL atau 3 kali melebihi kadar glukosa darah mencit dari kelompok normal yang digunakan dalam penelitian.

Analisis Data

Jenis Penelitian ini adalah *true eksperimental* dengan *Pre and Post Test Randomized Controlled Group Design*. Normalitas data dianalisis menggunakan Shapiro-Wilk dalam SPSS. Dan analisis variable antar kelompok menggunakan ANOVA *one way*. Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS ver.23 dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

■ Hasil dan Pembahasan

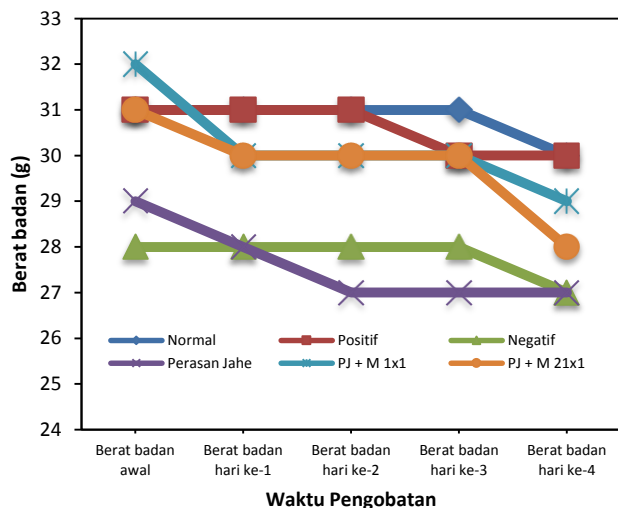
Hasil

Dalam penelitian ini berat badan pada masing-masing kelompok mengalami fluksuasi. berat badan tertinggi ada pada kelompok perasan jahe dan metformin 1×1 sedangkan terendah ada pada kelompok perasan jahe. Hasil pengamatan berat badan masing-masing kelompok terlihat berfluktuasi seperti pada Gambar 1. Terlihat dari gambar semua kelompok mengalami penurunan berat badan setiap hari hingga terakhir *treatment*. Namun penurunan berat badan yang paling signifikan terjadi pada kelompok perasan jahe dan metformin 2×1.

Kadar glukosa darah mengalami penurunan setelah dilakukan pengobatan selama empat hari berturut-turut. Kadar glukosa darah tertinggi hingga terendah yang diukur sebelum pengobatan dilakukan adalah negatif, perasan jahe dan metformin 1×1, perasan jahe, positif, perasan jahe dan metformin 2×1 dan normal.

Sementara setelah dilakukan pengobatan pada masing-masing kelompok, menunjukkan penurunan kadar glukosa darah seperti yang terlihat pada Gambar 2 dan tabel 1. Kelompok diobati dengan metformin menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang lain. Kadar glukosa darah diukur sebelum dan 120 menit setelah pengobatan

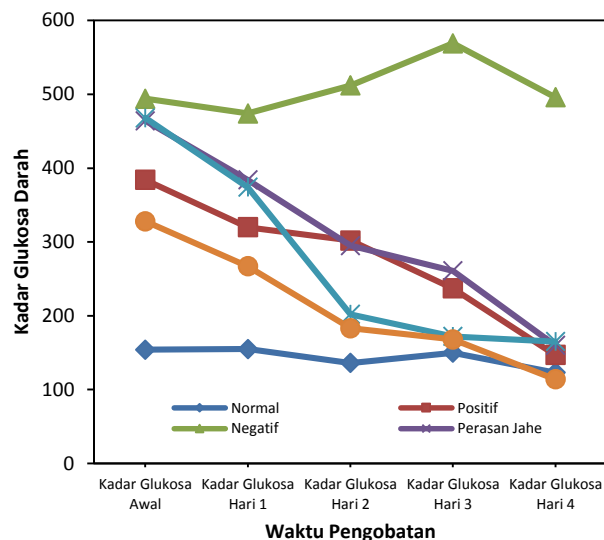
dilakukan. Data index organ saat dibandingkan kelompok normal dengan masing-masing kelompok perlakuan, index organ hati dan lambung terdapat perbedaan signifikan dengan nilai keduanya $p < 0,05$. Perbedaan index organ tiap kelompok dapat dilihat pada Table 3. Data yang dianalisis terdistribusi normal, saat diuji normalitas dengan hasil ($p > 0,05$).



Gambar 1. Rata-rata berat badan mencit selama pengobatan

Gambar 3, kelompok kontrol negatif terjadi degenerasi pada sel hepar, terlihat sel hepar mengalami pembengkakan sehingga tampak rongga yang melebar. Pada kelompok kontrol positif terjadi pula degenerasi sel hepar namun tidak lebih banyak dari kontrol negatif. Untuk kelompok Perasan jahe

degenerasi yang terjadi namun kurang dari 25%. Sedangkan untuk kelompok kombinasi perasan jahe dan metformin terjadi pula degenerasi pada sel hepar namun tidak lebih parah dari kontrol negatif.



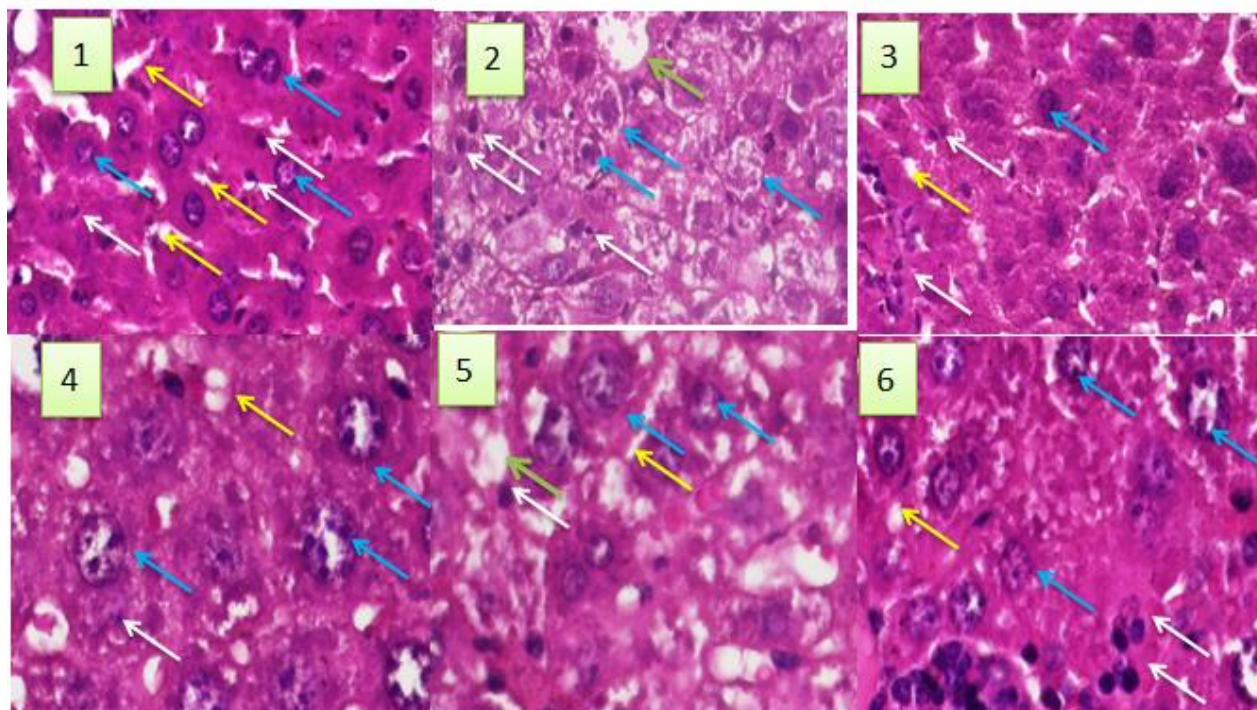
Gambar 2. Rata-rata Kadar Glukosa mencit selama pengobatan

Tabel 1 Rata-Rata dan Standar Deviasi Kadar Glukosa Darah

Kelompok	Rata-Rata±Standar Deviasi	
	Awal	Akhir
Normal	154±20.53	123±21.92
Positif	348±68.85	147±24.90
Negatif	494±94.69	496±55.77
Perasan Jahe	464±127.99	160±43.37
Perasan jahe + Metformin 1×1	468±26.88	165±51.48
Perasan jahe + Metformin 2×1	338±149.03	114±20.98

Tabel 2. Rata-rata±Standar deviasi index organ setelah pengobatan

Kelompok	Rata-Rata±Standar Deviasi (%)		
	Hati	Ginjal	Lambung
Normal	5.515±0.237	1.692±1.811	1.867±0.124
Positif	4.826±0.302	1.513±0.170	2.053±0.280
Negatif	6.906±0.400	1.490±0.275	1.423±0.066
Perasan Jahe	5.700±0.127	1.577±0.249	1.567±0.035
Perasan jahe + Metformin 1×1	5.302±0.427	1.590±0.086	1.412±0.176
Perasan jahe + Metformin 2×1	5.620±0.546	1.712±0.253	1.825±0.211
Signifikansi	0.000109	0.667	0.000443



Gambar 1.8 Histopatologi organ hepar 1 : Normal; Kelompok 2 : Negatif (Sakit, tidak diberi pengobatan); 3 : Positif (Metformin Tunggal); 4 : Perasan Jahe; 5 : Perasan Jahe + Metformin 1×1; 6 : Perasan Jahe + Metformin 2×1. Keterangan : Panah biru : hepatosit normal, panah kuning : sinusoid, Panah putih : Sel kupfer, dan panah hijau : vakuola lemak .

Diskusi

Data berat badan masing-masing kelompok mengalami fluktuasi selama perawatan dilakukan. Namun, pada masing-masing kelompok normal, negatif, metformin, perasan jahe serta kombinasi perasan jahe dan metformin sekali sehari dan dua kali sehari, semua kelompok mengalami penurunan berat badan secara terus-menerus selama pengobatan. Dan penurunan berat badan yang signifikan terjadi pada hari terakhir pengobatan saat dibandingkan dengan berat badan dan awal. Metformin adalah obat yang biasa diresepkan kepada pasien yang diabetes dengan obesitas, karena obat metformin terbukti mampu menurunkan berat badan [7]. Metformin efektif dalam menurunkan jumlah adiposit dan memperbaiki kondisi obesitas baik pada manusia maupun hewan uji. Metformin juga mampu menginduksi peningkatan masa mitokondrial seperti leptin. Leptin merupakan hormon yang mempengaruhi pengeluaran energi dan penekanan nafsu makan [4]. Penurunan absorpsi karbohidrat di usus, menekan glikogenesis hepatic dan glukosa-6-fosfat hepatic, dan menghambat glukoneogenesis hepatic merupakan mekanisme lain dari metformin yang berkaitan dengan kemampuannya untuk memperbaiki kondisi pasien dengan obesitas. Jahe memiliki senyawa

fenolik yang dapat mengurangi kolesterol LDL dengan cara meningkatkan aktivitas enzim 7 - hydroxylase dalam biosintesis asam empedu dan merangsang perubahan kolesterol menjadi asam empedu [2]. Senyawa flavonoid jahe juga mengaktifasi reseptor LDL, peningkatan reseptor LDL [8]. Pada penelitian ini, Perasan jahe yang dikombinasikan dengan metformin tunggal menunjukkan kemampuan keduanya dalam menurunkan nilai bobot badan hewan uji selama *treatment* dilakukan.

Senyawa bioaktif dari perasan jahe yakni gingerol yang dianggap mirip dengan senyawa capsaicin, senyawa yang biasa ditemukan dalam cabai. Senyawa gingerol ini dikenal untuk mengekang nafsu makan dan meningkatkan thermogenesis [2]. Sehingga kedua mekanisme ini mempengaruhi fluktuasi berat badan masing-masing kelompok. Berat badan masing-masing kelompok dapat dilihat pada Gambar 1.

Dalam penelitian ini metformin yang dikombinasikan dengan perasan jahe untuk terapi antidiabetik mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan.

Kadar glukosa darah diukur sebelum dan sesudah pengobatan selama empat hari menunjukkan penurunan kadar glukosa darah

secara signifikan pada masing-masing kelompok, data dapat dilihat pada Tabel 1. Dalam penelitian ini terdapat 6 kelompok yang digunakan, kelompok perasan jahe dan metformin 1×1 dan perasan jahe dan metformin 2×1, kedua kelompok mengalami penurunan kadar glukosa darah yang signifikan, terlihat pada Tabel 1. Saat Perasaan jahe dibandingkan dengan kelompok metformin tunggal menunjukkan signifikansi yang bermakna tidak berbedanya signifikan ($p > 0,05$), dilihat dari Gambar 2, menunjukkan kemampuan penurunan kadar glukosa darah yang hampir sama. Kadar glukosa darah diukur setelah 120 menit saat perasan jahe diberikan. Konsusmsi jus jahe 4 mL/kg mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi alloxan. Pemberian ekstrak jahe dengan dosis 1 mg dan 2 mg secara i.p mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme yang berhubungan dengan pelepasan insulin. Dan pada penelitian praklinik terhadap manusia 4 gram bubuk jahe mampu menurunkan kadar glukosa dan kadar LDL secara signifikan, ini dapat menggambarkan pendekatan kemampuan jahe yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah [9].

Dilihat dari mekanisme metformin yang telah digunakan selama bertahun-tahun, dan dinyatakan aman serta berkhasiat baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan terapi antidiabetik lainnya [10]. Sebelumnya belum ada studi mengenai informasi tentang efek yang diberikan saat metformin dan perasan jahe dikombinasikan. Dalam penelitian ini metformin dan perasan jahe saat dikombinasikan dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Namun penggunaan kombinasi perasan jahe dan metformin 1×1 tidak menimbulkan hipoglikemik sedangkan penggunaan perasan jahe dan metformin 2×1 dapat menimbulkan hipoglikemik.

Pengukuran index organ merupakan salah satu parameter untuk melihat interaksi perasan jahe dan metformin saat dikombinasikan. Hati, lambung, dan ginjal diukur dalam penelitian ini. Saat organ ginjal dibandingkan dengan kelompok normal tidak ada perbedaan yang signifikan yakni tidak ada pembengkakan organ, ini ditunjukkan pada Tabel 2. Dari data tersebut diartikan bahwa terapi yang dilakukan dalam penelitian ini tidak mempengaruhi organ ginjal. Sedangkan pada hati dan lambung memiliki perbedaan signifikan. Metformin memiliki efek samping pada gastrointestinal. Efek samping metformin yang sering terjadi adalah gangguan pencernaan, seperti perut kembung dan kehilangan nafsu makan [5]. Lambung pada kelompok positif

mengalami pembengkakan yang melebihi batas normal.

Untuk hati dari masing-masing kelompok menunjukkan pembengkakan yang paling tinggi dari normal ialah kelompok negatif. Sehingga dilakukan hispatologi hati untuk mendukung hasil dari index organ yang dilakukan. Pada saat kondisi diabetes akan mempengaruhi terjadinya perubahan morfologi dari organ hepar. Pada kontrol negatif saat dilihat pada gambaran hispatologi di Gambar 3, sel hepar mengalami degenerasi terlihat terjadi pembengkakan sehingga tampak rongga yang melebar atau terjadi akumulasi cairan atau zat lain dalam organel sel [11]. Saat kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok lain degenerasi juga terjadi pada kelompok positif, perasan jahe, perasan jahe dan metformin 1×1 serta perasan jahe dan metformin 2×1, namun degenerasi yang terjadi tidak lebih besar dari kontrol negatif yang menunjukkan gambaran degenerasi paling parah, hal ini jelas terjadi karena pada kelompok negatif tidak diberikan terapi. Jahe menurut Srinivasan, menunjukkan efek perlindungan yang signifikan terhadap diabetes yang diinduksi alloxan dan dari menunjukkan bahwa jahe dapat memperbaiki kerusakan hati, diduga jahe memiliki efek antioksidan yang baik untuk menghambat radikal bebas yang merusak hati [12]. Pada kelompok perasan jahe dan metformin 1×1 serta perasan jahe dan metformin 2×1 menunjukkan degenerasi sel hepar dengan tingkat ringan dan tidak mengalami fibrosis diduga karna efek hepatoprotektor dari perasan jahe. Namun, perlu ada kajian lebih lanjut tentang perlindungan hati oleh perasan jahe yang dikombinasikan dengan metformin.

■ Kesimpulan

Dari data yang telah dianalisis Kombinasi metformin dan perasan jahe yang digunakan sebagai terapi antidiabetes dianggap aman dengan frekuensi pemberian satu kali sehari, dan tidak menimbulkan degenerasi parah pada hepar, namun pada pemberian metformin dan perasan jahe dua kali sehari mampu menginduksi hipoglikemia. Perasan jahe dengan konsentrasi 2000mg/ml dapat menurunkan kadar glukosa darah seperti metformin. Dari hasil pengamatan hispatologi dilihat bahwa kelompok kombinasi perasan jahe dan metformin tidak menimbulkan degenerasi berat pada hepar. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menemukan mekanisme senyawa perasan jahe pada patofisiologi diabetes.

■ Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kepala Departemen Patologi Hewan, Universitas Airlangga untuk memberikan bantuan dalam membaca dan mempersiapkan hispatologi organ dalam penelitian ini.

■ Daftar Pustaka

- [1] Saibi, Y., Hasan, D., & Shaqila, V. (2018). *Potensi Interaksi Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit X Tangerang Selatan*, 8(3), 100–104.
- [2] Dhanik, J., Arya, N., & Nand, V. (2017). *A Review on Zingiber officinale*, 6(3), 174–184.
- [3] Li, Y. (2012). Gingerols of *Zingiber officinale* enhance glucose uptake by increasing cell surface GLUT4 in cultured L6 myotubes. *Planta Medica*. Vol 78
- [4] Adak, T., Samadi, A., Ünal, A. Z., & Sabuncuoğlu, S. (2018). A reappraisal on metformin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 92(December 2017), 324–332
- [5] Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). *The mechanisms of action of metformin*. *Division of Molecular & Clinical Medicine*. 16:1165–1173
- [6] Maryanto, I., Kitchener, D. J., & Prijono, S. N. (2009). Morphological analysis of house mice, *Mus musculus* (Rodentia, Muridae) in Southern and Eastern Indonesia and Western Australia, 6160(February 2014).
- [7] Dissanayake, A. M., Wheldon, M. C., Ahmed, J., & Hood, C. J. (2017). *Extending Metformin Use in Diabetic Kidney Disease: A Pharmacokinetic Study in Stage 4 Diabetic Nephropathy*. *Kidney International Reports*, 2(4), 705–712.
- [8] Li, Y. (2012). Gingerols of *Zingiber officinale* enhance glucose uptake by increasing cell surface GLUT4 in cultured L6 myotubes. *Planta Medica*. Vol 78
- [9] Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes, 216–226.
- [10] Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1084), 63–69.
- [11] Arimbi. 2010. *Buku Ajar Patologi Veteriner : Respon Sel dan Jaringan Terhadap Jejas serta Gangguan Hemodinamik*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- [12] Sekiya, K., (2014) Enhancement of insulin sensitivity in adipocytes by ginger. *Biofactor*. Vol 22 no 1-4