

Efek Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Metformin terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan: Perbandingan Terapi Kombinasi dan Terapi Tunggal

*(Effect of Bitter Melon Fruit (*Momordica charantia*) Extract and Metformin to Blood Glucose Level of Wistar Rats Which Induced With Alloxan: A Comparison Between Combination Therapy and Single-Drug Therapy)*

Benny Wicaksono, Sugiyanta, Azham Purwandhono
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
e-mail: bennywicaksonouj@gmail.com

Abstract

*Diabetes mellitus is a chronic diseases which the patient have a hyperglycemia condition. Bitter melon (*Momordica charantia*) contains several bioactive compounds that have antihyperglycemic activity in both animal and humans. However, Indonesian Health Ministry did not recommend using a single-drug therapy of herbal medicine. Combination between oral hypoglycemic drug and herbal medicine will effective if both are synergistic. This study aims to determine the comparison between combination of bitter melon fruit extract and metformin with single therapy of metformin or single therapy of bitter melon fruit extract in decreasing blood glucose level of wistar rats which induced with alloxan. It was an experimental study with pre- post-test and control group design. Data obtained by examining fasting blood glucose 3 days after alloxan injection and 14 days after treatment. The result shows decreasing blood glucose level i.e. 231.0 mg/dl for combination of bitter melon fruit extract and metformin, 154.2 mg/dl for bitter melon fruit extract, and 116.8 mg/dl for metformin. In conclusion, that combination of bitter melon fruit extract and metformin is more effective in decreasing blood glucose than single-drug therapy*

Keywords: *Diabetes mellitus, Bitter melon fruit, metformin, combination*

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik dimana penderita mengalami kelebihan kadar glukosa dalam darah. Pare (*Momordica charantia*) memiliki beberapa zat aktif yang diketahui memiliki efek antihiperqlikemik baik pada manusia maupun hewan. Namun departemen Kesehatan Indonesia tidak merekomendasikan penggunaan terapi tunggal tanaman herbal. Kombinasi antara OHO dan tanaman herbal dinilai efektif jika keduanya mampu bekerja dengan sinergis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan metformin dengan terapi tunggal metformin atau terapi tunggal ekstrak buah pare dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium pre-post-test dengan kelompok kontrol. Data diperoleh dari pemeriksaan kadar glukosa darah puasa pada 3 hari setelah injeksi aloksan dan 14 hari pasca perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar glukosa mulai dari yang terbesar yaitu kombinasi ekstrak buah pare dan metformin sebesar 231 mg/dl, ekstrak buah pare sebesar 154,2 mg/dl, dan metformin sebesar 116,8 mg/dl. Dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak buah pare dan metformin lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan terapi tunggal

Kata kunci: Diabetes, Buah pare, Metformin, Kombinasi

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik dimana penderita mengalami kelebihan kadar glukosa dalam darah [1]. Secara garis besar diabetes terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu diabetes melitus tipe I dan diabetes melitus tipe II. Diabetes melitus tipe I seringkali didiagnosis pada anak-anak. Pada diabetes tipe I tubuh gagal memproduksi insulin karena kerusakan pada sel beta pankreas. Pada diabetes melitus tipe II terjadi resistensi insulin pada tubuh dan juga defisiensi relatif insulin [2].

Terapi untuk mengatur kadar glukosa darah diperlukan agar tidak terjadi komplikasi-komplikasi yang dapat membahayakan jaringan tubuh seperti yang dijelaskan sebelumnya. Salah satu obat diabetes oral yang menjadi pilihan saat ini adalah metformin. Metformin merupakan obat oral diabetes yang bekerja tanpa mempengaruhi kadar insulin dalam plasma. Metformin menurunkan kadar glukosa dengan menurunkan resistensi insulin, terutama di hati dan otot. Metformin juga menurunkan kadar glukosa dengan menurunkan absorpsi glukosa di dalam usus [3]. Selain dengan obat-obatan konvensional seperti diatas, diabetes melitus juga dapat diatasi dengan pengobatan alami dengan memanfaatkan tanaman berkhasiat obat [4].

Salah satu tanaman yang cukup mendapat perhatian sebagai terapi herbal diabetes adalah pare (*Momordica charantia*). Pare memiliki beberapa zat aktif yang dipercaya memiliki efek antihiperlikemik baik pada manusia maupun hewan. Beberapa zat aktif buah pare yang merupakan agen hipoglikemik antara lain, *charantin* dan *polypeptide-p* [5]. Keunggulan penggunaan tanaman berkhasiat obat adalah bahan yang dapat diperoleh dengan mudah, dapat dipetik langsung untuk pemakaian segar atau dapat dikeringkan.

Komite Etik Departemen Kesehatan Republik Indonesia tidak merekomendasikan pengobatan dengan obat tradisional yang diberikan secara tunggal karena diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang penatalaksanaannya harus menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) sintetik [6]. Pemberian terapi kombinasi dinilai efektif apabila kedua obat bekerja secara sinergis sehingga memiliki efek potensiasi [7].

Berdasarkan kenyataan tersebut, peneliti ingin mengetahui perbandingan kombinasi dengan terapi tunggal dari ekstrak buah pare dan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Metode

Pembuatan ekstrak buah pare dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember dengan menggunakan metode maserasi dan etanol 70%. Sedangkan hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 g. Sebelum digunakan sebagai hewan percobaan, semua tikus dipelihara terlebih dahulu selama kurang lebih satu minggu untuk penyesuaian lingkungan, mengontrol kesehatan dan berat badan serta menyeragamkan makanannya.

Setelah masa adaptasi semua tikus dipuaskan selama 12 jam. Keesokan harinya, dilakukan pengukuran glukosa darah puasa (GDP) masing-masing tikus sebagai data awal. Setelah itu tikus dibagi menjadi 5 kelompok untuk kelompok K1 tidak diberi perlakuan dan hanya diberi pakan standar, sedangkan kelompok K2, K3, K4 dan K5 diinjeksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis masing-masing kelompok sama, yaitu 125 mg/kgBB dengan pelarut *aquadest* steril 20 ml/g aloksan intraperitoneal. Satu hari pasca injeksi glukosa darah puasa diukur kembali. Setelah terjadi kondisi hiperglikemi pada kelompok K2, K3, K4, dan K5, maka penelitian dilanjutkan dengan perlakuan pemberian pakan standar secara *ad libitum* pada kelompok K1 dan K2, pemberian pakan standar secara *ad libitum* dan ekstrak pare 250mg/kg BB secara sonde pada kelompok K3, pemberian pakan standar secara *ad libitum* dan metformin 90 mg/kg BB secara sonde pada kelompok K4, serta pemberian pakan standar dan ekstrak pare 250 mg/kg BB dan metformin 90 mg/kgBB secara sonde pada kelompok K5. Setelah 14 hari dilakukan pemeriksaan kadar glukosa puasa pada semua kelompok. Penurunan kadar glukosa darah didapatkan dari selisih antara KGD 3 hari pasca injeksi (KGD1) dan KGD 14 hari pasca perlakuan (KGD2). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* lalu dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

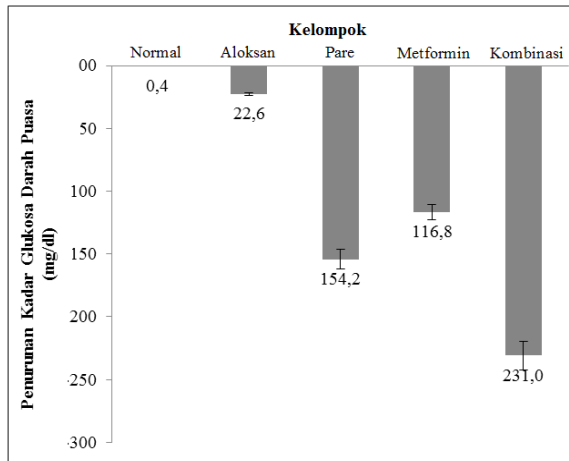
Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus wistar jantan yang dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan, yaitu K1 tidak diberi perlakuan dan hanya diberi pakan standar; K2 diinjeksi aloksan 125 mg/kg BB i.p, diberi *aquabidest* dan pakan standar; K3 diinjeksi aloksan 125 mg/kg BB i.p, diberi ekstrak etanol buah pare 250 mg/kg BB secara sonde dan pakan standar; K4 diinjeksi aloksan 125 mg/kg BB i.p, diberi metformin 90 mg/kg BB secara sonde dan pakan standar; serta K5 diinjeksi aloksan 125 mg/kg BB i.p, diberi ekstrak etanol buah pare 250 mg/kg BB

secara sonde, metformin 90 mg/kg BB secara sonde, serta pakan standar. Berikut rata-rata hasil pemeriksaan glukosa darah puasa yang disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa

Kelompok	KGD Pre (mg/dl)	KGD1 (mg/dl)	KGD2 (mg/dl)	ΔKGD (mg/dl)
K1	87,8	82,8	82,4	0,4
K2	88,2	300,0	277,4	22,6
K3	84,2	298,0	143,8	154,2
K4	85,8	280,2	163,4	116,8
K5	89,8	342,4	111,4	231,0



Gambar 1. Rata-rata penurunan kadar glukosa darah puasa

Setelah didapat data penurunan kadar glukosa darah puasa dilakukan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil $p=0,000$. Maka analisis dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* yang disajikan pada tabel 2

Tabel 2. Hasil analisis uji post hoc *Mann-Whitney* penurunan kadar glukosa darah puasa

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,021	0,009	0,009	0,009
K2	0,021	-	0,009	0,047	0,009
K3	0,009	0,009	-	0,076	0,047
K4	0,009	0,047	0,076	-	0,012
K5	0,009	0,009	0,047	0,012	-

Pembahasan

Dalam penelitian ini digunakan data selisih antara kadar glukosa darah puasa 3 hari pasca injeksi aloksan dan kadar glukosa darah (KGD) puasa setelah 14 hari perlakuan untuk mengetahui apakah pemberian kombinasi ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dan metformin lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang diinduksi aloksan dibandingkan dengan terapi tunggal metformin atau terapi tunggal ekstrak buah pare.

Rata-rata hasil pengukuran KGD puasa hari ke-3 (3 hari setelah induksi aloksan) pada K2, K3, K4, dan K5 berturut-turut adalah (300; 298; 312,2; 342,4) mg/dL dari data tersebut maka dapat disimpulkan bahwa tikus pada K2, K3, K4 dan K5 telah mengalami kondisi hiperglikemi, karena rata-rata KGD puasa normal tikus adalah ≥ 109 mg/dl.

Kondisi hiperglikemia ini disebabkan karena aloksan secara selektif toksik pada sel beta pankreas yang secara khusus berakumulasi pada sel beta melalui ambilan via GLUT 2 [8]. Aloksan dapat menyebabkan terjadinya gangguan homeostatis kalsium intraseluler dengan cara meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β pulau Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti beberapa kejadian, antara lain: influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasi yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β pulau Langerhans pankreas yang lebih lanjut akan membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke dalam sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin (resistensi insulin) perifer dalam waktu singkat [9].

Hasil Uji *Mann-Whitney* untuk Δ KGD menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok kombinasi ekstrak etanol buah pare dan metformin (K5) dengan kelompok tikus yang diberikan induksi aloksan (K2) ($p=0,009$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol buah pare dan metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus yang diinduksi aloksan. Sedangkan, hasil uji *Mann-Whitney* untuk Δ KGD antara kelompok kombinasi (K5) dan kelompok ekstrak etanol buah pare (K3) menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,047$). Perbedaan yang signifikan juga terlihat pada hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kombinasi (K5) dengan kelompok metformin (K4) ($p=0,012$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak

etanol buah pare dan metformin memiliki efektifitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus wistar yang diinduksi aloksan dibandingkan dengan pemberian terapi tunggal dengan metformin atau terapi tunggal ekstrak etanol buah pare.

Pare bekerja menurunkan kadar glukosa darah karena adanya dua zat yaitu, *charantin* dan *polypeptide-p*. Charantin bekerja dengan cara mengaktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) yang nantinya akan meningkatkan sintesis glikogen dan juga meningkatkan uptake glukosa pada sel hati dan otot. Sedangkan *polypeptide-p* merupakan senyawa analog insulin yang bekerja sama dengan cara kerja insulin [10-11]. Sedangkan metformin bekerja tanpa mempengaruhi pelepasan insulin. Metformin mengurangi kadar glukosa terutama melalui menurunkan produksi glukosa di hepar dan dengan meningkatkan kerja insulin di otot dan hati [12].

Simpulan dan Saran

Pemberian kombinasi ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dosis 250 mg/kgBB dan metformin 90 mg/kgBB lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan dibandingkan dengan terapi tunggal metformin 90 mg/kgBB atau terapi tunggal ekstrak buah pare 250 mg/kgBB.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait efek terapi kombinasi ekstrak buah pare dan metformin dalam beberapa dosis yang bervariasi dan juga perlu dilakukan penelitian ada tidaknya efek samping dari penggunaan buah pare.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti ucapkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan semua pihak yang membantu terlaksananya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1]. Misnadiarly. Diabetes Melitus: Gangren, Ulcer, Infeksi. Mengenal Gejala, Menanggulangi dan Mencegah Komplikasi. Jakarta: Pustaka Populer Obor. 2006
- [2]. American Diabetes Association. 2013. Position Statement: Standards of Medical

- Care in Diabetes 2013. Diabetes Care. 36 (1), pp. S67-S74
- [3]. Maric A. 2010. Metformin-More Than Gold Standard In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetologia Croatica, 39(3), pp. 95-104
- [4]. Wijayakusuma H. Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing. Jakarta: Puspa Swara. 2004
- [5]. Joseph B. dan Jini D. 2013. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 3 (2), pp. 93-102
- [6]. Depkes RI. Farmakope Herbal Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 2009
- [7]. Syamsul E. S., Nugroho A. E., Pramono S. 2011. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.) NESS.) dan Metformin pada Tikus DM Tipe 2 Resisten Insulin. Majalah Obat Tradisional. 16 (3) pp. 124-131
- [8]. Lenzen, S. 2008. The Mechanism of Alloxan- and Streptozotocin-Induced Diabetes. Diabetologia, 51 (2), pp. 216-226.
- [9]. Walde, Dohle, Schott-Ohly, Gleichmann. 2002. Molecular Target Structures in Alloxan-Induced Diabetes in Mice. Life Sciences, 71, pp. 1681-1694.
- [10]. Bagchi, D., dan Sreejayan, N. Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome. Salt Lake City: Academic Press. 2012.
- [11]. Mander, L. dan Liu, H. W. Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology. Boston: Newnes. 2010.
- [12]. Brunton, L. L., Lazo, J. S., dan Parker, K. L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edisi 11. New York: McGraw-Hill. 2005.