



SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202125795, 2 Juni 2021

Pencipta

Nama : **Dr. Ai Sri Kosnayani, S.Pd., M.Si**

Alamat : Jalan Raya Malangbong No 3 RT-001 RW 001 Desa Pasirhuni Kecamatan Ciawi, Kabupaten Tasikmalaya, JAWA BARAT, 46156

Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Dr. Ai Sri Kosnayani, S.Pd., M.Si**

Alamat : Jalan Raya Malangbong No 3 RT-001 RW 001 Desa Pasirhuni Kecamatan Ciawi, Kabupaten Tasikmalaya, JAWA BARAT, 46156

Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : **Laporan Penelitian**

Judul Ciptaan : **Kombinasi Metformin Dan Ekstrak Air Meniran (Phyllanthus Niruri Linn.) Efektif Untuk Memperbaiki Resistensi Insulin Yang Dipicu Obesitas**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 2 Juni 2021, di Tasikmalaya

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor pencatatan : 000251840

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

Disclaimer:
Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

Kombinasi Metformin dan Ekstrak Air Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) Efektif untuk Memperbaiki Resistensi Insulin yang Dipicu Obesitas

Ai Sri Kosnayani
aisrikosnayani@unsil.ac.id

Abstrak

Metformin memperbaiki resistensi insulin dan status obesitas. Ekstrak air meniran mengandung anti oksidan bersifat hipoglikemik, anti inflamasi, menurunkan peroksidasi lipid, dan berat badan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektifitas kombinasi metformin dan ekstrak air meniran untuk memperbaiki resistensi insulin yang dipicu obesitas pada tikus *Sprague dawley* jantan. *Multigroup time series design* dilakukan pada tikus *Sprague dawley* jantan obesitas, diberi metformin 45mg/kg bb/hari, ekstrak air meniran 400 mg/kg bb/hari, dan kombinasi keduanya. Pengukuran berat badan, panjang badan, dan pengambilan darah untuk mengukur kadar glukosa darah puasa, HDL, trigliserida, TNF α , dan insulin dilakukan sebelum dan setelah 7, 14, 21, dan 28 hari perlakuan. Indeks Lee penentu status obesitas dan Homa_IR penentu status resistensi insulin dihitung dengan menggunakan persamaan matematis. Data diolah dengan menggunakan analisis univariat, bivariat dan multivariat (tingkat kemaknaan $p < 0,05$). Kombinasi metformin (45 mg/kg bb/hari) dan ekstrak air meniran (400 mg/kg bb/hari) yang diberikan selama 28 hari efektif memperbaiki status resistensi insulin yang dipicu obesitas.

Pendahuluan

Obesitas berhubungan dengan resistensi insulin, dengan kata lain pada penderita obesitas akan berkembang resistensi terhadap aksi seluler insulin. Karakteristik resistensi insulin adalah berkurangnya kemampuan insulin untuk menghambat pengeluaran glukosa dari hati dan mendukung pengambilan glukosa pada lemak dan otot. Obesitas dan resistensi insulin selalu disertai dengan hipertensi, hipertigliserida, dan rendahnya HDL, kondisi demikian disebut sindroma metabolik. Obesitas dianggap sebagai pencetus awal sindroma metabolik. Sindroma metabolik merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2, dimana jumlah penderita penyakit tersebut telah mencapai proporsi epidemik. Prevalensi diabetes di Indonesia berdasarkan wawancara yang terdiagnosis dokter sebesar 2,0%.

Resistensi insulin dipicu obesitas melalui peningkatan massa jaringan adiposa. yang menyebabkan perubahan patologi pada adipokin yang mengatur sensitivitas insulin serta meningkatkan sekresi asam lemak yang memicu tingginya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid yang tinggi memicu inflamasi yang diawali dengan peningkatan kadar NF κ B, TNF α dan IL-6. Sitokin inflamasi mempengaruhi fungsi dan kerusakan sel β pankreas. Paparan TNF α dalam sel menurunkan kadar adiponektin yang menurunkan kadar *glucose transport* (GLUT 1 dan GLUT 4) sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Tingginya kadar glukosa darah menyebabkan pankreas memproduksi insulin semakin banyak (hiperinsulinemia) yang pada akhirnya menyebabkan resistensi insulin. Inflamasi sistemik yang disebabkan oleh keadaan stres oksidatif dimulai dengan kenaikan kadar sitokin inflamasi IL₁, IL₆, TNF α dan penurunan kadar sitokin IL₁₀ melalui jalur NF κ B.

Peningkatan kadar asam lemak bebas juga meningkatkan kadar trigliserida darah, sehingga kadar gliserol dalam trigliserida meningkat dan melalui proses glukoneogenesis diubah menjadi glukosa darah. Resistensi insulin selalu ditandai dengan dislipidemia yaitu tingginya kadar kolesterol dan rendahnya kadar HDL. Rendahnya kadar HDL disebabkan

oleh pengaruh insulin terhadap pembentukan CETP yang memperlancar transfer CE dari HDL ke trigliserida.

Resistensi insulin tidak dapat disembuhkan, yang paling memungkinkan adalah memperbaiki status obesitas. Manajemen obesitas dapat melalui dua cara yaitu non farmakologik (meningkatkan aktifitas fisik dan menurunkan asupan makanan, sehingga diharapkan berat badan menjadi ideal) dan farmakologik yaitu dengan cara mengkonsumsi obat yang dapat menekan rasa lapar atau meningkatkan sensitivitas insulin.

Metformin (*dimethylbiguanide*) direkomendasikan WHO untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2, sebagai agen *insulin-sensitizing*, anti hiperglikemik, memperbaiki status obesitas, menurunkan tekanan darah, dan inflamasi. Metformin bekerja dengan cara merangsang sintesis glukogen intraseluler, meningkatkan sensitivitas insulin dan serapan glukosa otot, menurunkan produksi glukosa hati (menghambat glukoneogenesis), meningkatkan penyerapan glukosa usus, dan mengganggu aktivitas mitokondria. Metformin mempunyai efek samping terjadinya gangguan pencernaan seperti sakit perut, perut kembung dan diare. Adanya efek samping dari penggunaan metformin, memungkinkan untuk dicari obat herbal sebagai alternatif.

Meniran dengan nama latin *Phyllanthus niruri* Linn. merupakan tanaman herba tahunan yang hidup di lapangan rumput beriklim tropis dan telah digunakan sebagai obat di Asia, Afrika dan Amerika Selatan. Di India nama latin meniran dikenal dengan nama *Phyllanthus amarus*. Analisis fitokimia pada ekstrak meniran memberikan reaksi positif untuk kelompok karbohidrat, alkaloid, flavonoid, glikosida, saponin, steroid dan tanin yang memberikan sifat aktivitas antioksidan. Hasil penelitian pada ekstrak meniran menunjukkan bahwa meniran bersifat hipoglikemik, dapat menurunkan kolesterol dan trigliserida pada tikus yang diinduksi aloksan atau streptozotocin, hipotensif pada kelinci jantan, mencegah dan menyembuhkan penyakit infeksi dan degeneratif, memperbaiki resistensi insulin pada tikus yang diinduksi sukrosa 10%, memberikan efek anti apoptosis dan menghambat inflamasi, serta menurunkan berat badan mencit diabetes yang diinduksi aloksan.

Penelitian efek ekstrak meniran untuk pengobatan resistensi insulin dan atau diabetes mellitus telah dilakukan pada binatang coba yang diinduksi oleh streptozotocin atau aloksan. Hal ini tidak sesuai dengan terjadinya resistensi insulin pada manusia yang dipicu oleh obesitas. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan pada tikus *Sprague dawley* jantan obesitas. Tikus obesitas dibuat dengan memberikan pakan tambahan fruktosa dan lemak sapi pada pakan standar AIN93G sampai tikus berstatus obesitas. Penentuan status obesitas tikus menggunakan indeks Lee, tikus dinyatakan obesitas jika indeks Lee > 300. Ekstraksi meniran menggunakan air dengan tujuan untuk menghindari sisa residu pelarut. Dosis ekstrak air meniran yang diberikan 400 mg/kg bb/hari yang dikombinasikan dengan dosis metformin 45 mg/kg bb/hari setiap pagi selama 28 hari.

Metformin maupun ekstrak air meniran mempunyai efek memperbaiki resistensi insulin, dengan jalur yang berbeda. Pemberian metformin yang dikombinasikan dengan ekstrak air meniran secara bersamaan pada tikus *Sprague dawley* obesitas belum diketahui efeknya. Penelitian ini ingin membuktikan apakah pemberian metformin 45 mg/kg bb/hari yang dikombinasikan dengan ekstrak air meniran 400 mg/kg bb/hari dapat memperbaiki status resistensi insulin tikus *Sprague dawley* jantan obesitas melalui perbaikan status obesitas, dislipidemia, inflamasi, hiperglikemia, dan hiperinsulinemia.

Untuk itu dalam penelitian ini yang dilihat adalah status obesitas dengan mengukur berat badan dan panjang badan, kadar glukosa darah puasa, insulin, trigliserida dan HDL, sedangkan proinflamasi yang akan diteliti adalah kadar TNF α karena TNF α mediator inflamasi pertama yang berhubungan dengan obesitas yang menginduksi resistensi insulin. Perbaikan resistensi insulin dilihat dari hasil perhitungan Homa_IR. Pengukuran dalam

penelitian ini dilakukan secara periodik setiap setelah 7 hari perlakuan dan perlakuan dilakukan selama 28 hari.

Pengembangan Model

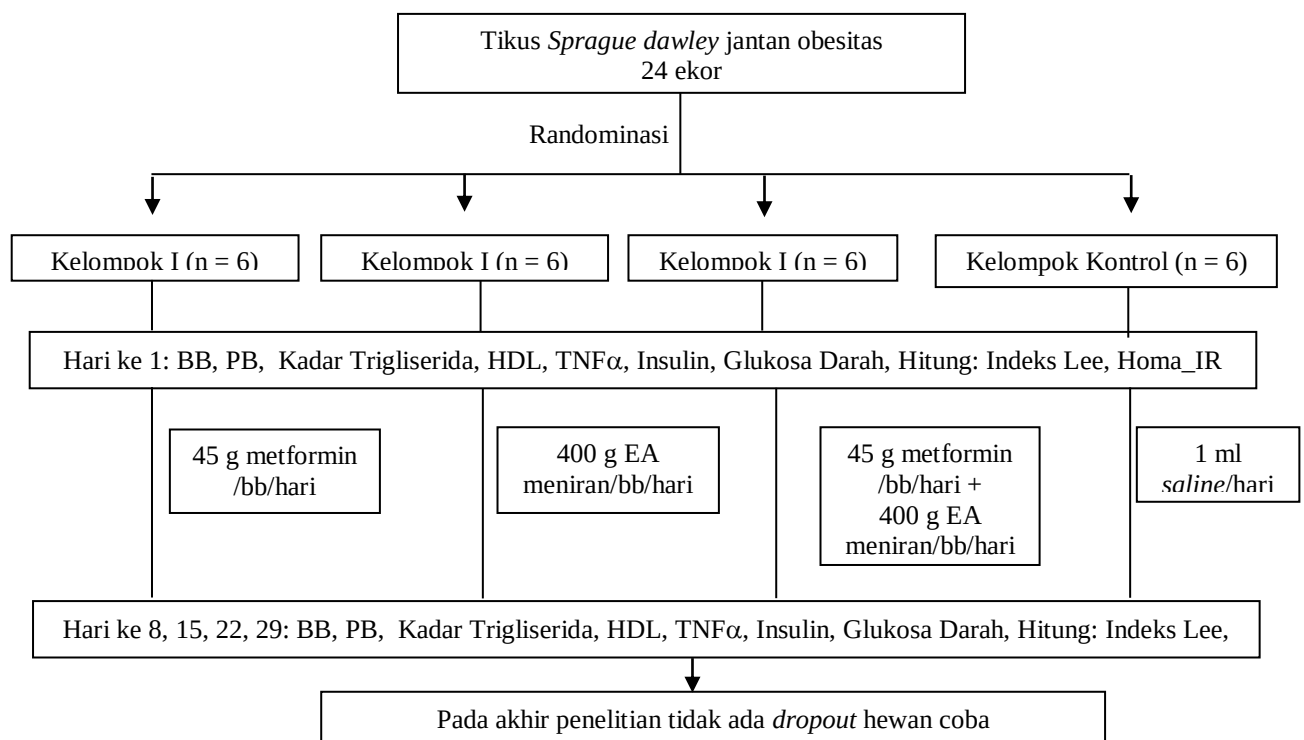
Subjek penelitian

Jenis : Tikus *Sprague dawley* jantan obesitas, hiperglikemia, hipertrigliserida, rendah HDL, tinggi $TNF\alpha$, hiperinsulinemia, resisten insulin
Jumlah : 24 (dua puluh empat) ekor
Sumber : Laboratorium Pangan dan Gizi PAU UGM
Umur : 9 (sembilan) minggu

Metode Penelitian

Multigroup time series design didasarkan pada penerapan beberapa pengukuran, sebelum dan setelah perlakuan, untuk mendokumentasikan pola atau kecenderungan perilaku atau hasil perlakuan dengan menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian.

Consolidated Report of Trial



Hasil Penelitian

		KI Rerata ; SD	KII Rerata ; SD	KIII Rerata ; SD	KK Rerata ; SD	ρ
Indeks Lee	<i>Pre</i>	319,07;10,77	322,58;3,18	314,92;4,17	315,14;8,85	0,263 ^{a)}
	<i>Post</i>	311,36;9,43	313,56;2,89	307,17;3,76	314,16;8,21	0,288 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,069 ^{b)}	
Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	<i>Pre</i>	168,85;4,45	164,48;1,79	165,19;2,18	171,04;5,93	0,500 ^{a)}
	<i>Post</i>	92,45;3,52	110,61;3,15	85,17;1,46	174,49;5,91	0,000 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,003 ^{b)}	
Kadar Trigliserida (mg/dL)	<i>Pre</i>	136,01;3,09	136,62;1,69	136,01;2,68	132,48;1,37	0,022 ^{a)}
	<i>Post</i>	95,02;2,69	102,85;1,73	83,63;1,33	138,02;1,77	0,000 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,001 ^{b)}	
Kadar HDL (mg/dL)	<i>Pre</i>	24,34;1,72	25,15;0,95	26,07;1,13	25,15;1,89	0,280 ^{a)}
	<i>Post</i>	45,40;1,68	39,69;2,36	52,92;1,10	23,73;1,89	0,000 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,076 ^{b)}	
Kadar TNF α (pg/mL)	<i>Pre</i>	4,84;0,26	6,06;1,44	4,54;1,35	5,00;1,54	0,002 ^{a)}
	<i>Post</i>	1,68;1,72	1,73;2,31	0,36;0,20	9,81;0,64	0,000 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,003 ^{b)}	
Kadar Insulin (μ g/mL)	<i>Pre</i>	24,63;1,98	24,52;1,60	25,83;2,47	23,10;1,85	0,167 ^{a)}
	<i>Post</i>	12,09;1,85	11,46;1,32	4,42;0,77	34,23;1,08	0,000 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,003 ^{b)}	
HOMA_IR	<i>Pre</i>	10,28;1,06	9,56;0,65	10,54;0,99	9,76;0,85	0,474 ^{a)}
	<i>Post</i>	2,75;0,39	3,13;0,37	0,94;1,00	14,75;0,76	0,000 ^{a)}
	ρ	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,000 ^{b)}	0,003 ^{b)}	

Uji Beda Antar Kelompok Perlakuan (KI, KII, KIII)

		ρ
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>
Indeks Lee	0,263 ^{a)}	0,288 ^{a)}
Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	0,054 ^{a)}	KI dan KII : 0,000 ^{c)} KI dan KIII : 0,018 ^{c)} KII dan KIII : 0,000 ^{c)}
Kadar Trigliserida (mg/dL)	0,780 ^{a)}	KI dan KII : 0,000 ^{c)} KI dan KIII : 0,000 ^{c)} KII dan KIII : 0,000 ^{c)}
Kadar HDL (mg/dL)	0,280 ^{a)}	KI dan KII : 0,018 ^{c)} KI dan KIII : 0,000 ^{c)} KII dan KIII : 0,000 ^{c)}
Kadar TNF α (pg/mL)	0,274 ^{a)}	0,327 ^{a)}
Kadar Insulin (μ g/mL)	0,167 ^{a)}	KI dan KII : 0,840 ^{c)} KI dan KIII : 0,000 ^{c)} KII dan KIII : 0,000 ^{c)}
HOMA_IR	0,474 ^{a)}	KI dan KII : 0,525 ^{c)} KI dan KIII : 0,000 ^{c)} KII dan KIII : 0,000 ^{c)}

Keterangan:

- KI : Kelompok hewan coba yang diberi metformin 45 g/bb/hari selama 28 hari
 KII : Kelompok hewan coba yang diberi ekstrak air meniran 400 g/bb/hari selama 28 hari

- KIII : Kelompok hewan coba yang diberi metformin 45 g/bb/hari dan ekstrak air meniran 400 g/bb/hari selama 28 hari
- KK : Kelompok Kontrol (selama 28 hari diberi blanko (1 g *saline*))
- Pre* : Pengukuran sebelum pemberian perlakuan
- Post* : Pengukuran setelah pemberian perlakuan 28 hari
- a) : *One Way Anova*
- b) : *Paired Sample t Test*
- c) : *Post Hoc Tukey*

Kesimpulan:

1. Pemberian kombinasi metformin (45 mg/kg bb/hari) dan ekstrak air meniran (400 mg/kg bb/hari) selama 28 hari pada tikus *Sprague dawley* jantan obesitas dapat memperbaiki resistensi insulin melalui perbaikan status obesitas, perbaikan dislipidemia, inflamasi, hiperglikemia dan hiperinsulinemia.
2. Hasil tersebut didukung oleh data yang menjelaskan bahwa kombinasi metformin (45 mg/kg bb/hari) dan ekstrak air meniran (400 mg/kg bb/hari) selama 28 hari terbukti:
 - a. dapat memperbaiki status obesitas;
 - b. dapat menurunkan kadar trigliserida;
 - c. dapat meningkatkan kadar HDL;
 - d. dapat menurunkan kadar TNF α ;
 - e. dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa;
 - f. dapat menurunkan kadar insulin; dan1 memperbaiki status resistensi insulin.
3. Pemberian kombinasi metformin dan ekstrak air meniran selama 28 hari tidak bersifat toksik ditunjukkan dengan tidak adanya hewan coba yang drop out.