

## Studi Interaksi Obat Antidiabetes Metformin dan Glibenklamid dengan Jamu pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan

Elza Sundhani<sup>1\*</sup>, Ika Nurziah<sup>1</sup>, Ardiasa Prakoso<sup>1</sup>, Muhamad Rifki<sup>1</sup>, Nur Fajrina<sup>1</sup>, Zaenal Arifin Misgi Candra Dasa<sup>1</sup>, Zainur Rahman Hakim<sup>2</sup>, Diniatik<sup>2</sup>

### Artikel Penelitian

**Abstract:** *Jamu is widely used in Indonesia as a Complementary and Alternative Medicine to treat Diabetes Mellitus. Potential interactions of metformin and glibenclamide with Jamu can affect the effectiveness of the hypoglycemic activity. This study aimed to examine the interaction of metformin and glibenclamide combined with jamu A (*Smallanthus sonchifolius*) and jamu B (*Andrographis paniculata* (Burm. F), *Boesenbergia pandurata* Roxb, *Phyllanthus niruri* L, *Syzygium polyanthi*) in hypoglycemic activity on an alloxan-induced rat. TLC-Densitometer method was used for phytochemical screening of Jamu and ethanolic extract plants. Thirty male Wistar rats were divided into ten treatment groups with alloxan (175 mg/Kg BW) as the induction model for DM 2 rats. Blood glucose levels were measured on days 0,-7,-14,and-21. The chromatogram profile results showed that the comparison plants had the same Rf values between jamu A and B. The combination of Metformin with Jamu A and B showed a decrease in hypoglycemic activity, which was thought to be due to the inhibitory activity of metformin absorption, which was not significant compared to the single treatment ( $p>0.05$ ). The combination of glibenclamide with jamu A and B showed a significant decrease in hypoglycemic activity ( $p<0.05$ ) compared to the single treatment. The effect of the active compounds in jamu in influencing the activity of CYP3A4 and CYP2C9 enzymes (glibenclamide metabolizing enzymes) or antagonistic effects is predicted to occur in this combination. More research is needed to establish the mechanism of this interaction; however, this study can consider the potential interaction between metformin and glibenclamide with antidiabetics jamu.*

**Keywords:** *drug interactions, metformin, glibenclamide, jamu, alloxan*

**Abstrak:** *Jamu sebagai Complementary and Alternative Medicine di Indonesia banyak digunakan untuk terapi diabetes mellitus. Interaksi obat metformin dan glibenklamid dengan jamu dapat mempengaruhi efektivitas penurunan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi dari metformin dan glibenklamid yang dikombinasikan dengan jamu A (*Smallanthus sonchifolius*) dan jamu B (*Andrographis paniculata* (Burm. F), *Boesenbergia pandurata* Roxb, *Phyllanthus niruri* L, *Syzygium polyanthi*) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Metode KLT-Densitometer digunakan untuk skrining fitokimia dari jamu dan ekstrak etanol tanaman. Sebanyak 30 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 10 kelompok perlakuan dengan aloksan (175 mg/Kg BB) sebagai induksi model tikus DM tipe 2. Pengamatan kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0,-7,-14, dan -21. Hasil profil kromatogram menunjukkan bahwa terdapat nilai Rf yang sama antara jamu A dan B dengan tanaman pembanding yang di klaim dalam komposisi jamu. Hasil uji kombinasi metformin dengan Jamu A dan B menunjukkan berkurangnya aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang diduga oleh adanya penghambatan absorpsi metformin, namun tidak signifikan dibandingkan perlakuan tunggal ( $p>0,05$ ). Sedangkan kombinasi glibenklamid dengan jamu A dan B menunjukkan adanya penurunan aktivitas penurunan*

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto Jl. KH. Ahmad Dahlan, PO BOX 202 Purwokerto 53182

<sup>2</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto Jl. KH. Ahmad Dahlan, PO BOX 202 Purwokerto 53182

#### Korespondensi:

Elza Sundhani  
[elzasundhani1991@gmail.com](mailto:elzasundhani1991@gmail.com)

kadar glukosa darah yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan perlakuan tunggal. Pengaruh senyawa aktif jamu dalam mempengaruhi aktivitas enzim CYP3A4 dan CYP2C9 (enzim pemetabolisme glibenklamid) atau efek antagonis diprediksi terjadi pada kombinasi tersebut. Perlu uji lanjutan untuk memastikan mekanisme interaksi obat-jamu, namun penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan adanya interaksi antara metformin dan glibenklamid dengan jamu antidiabetes.

**Kata kunci:** interaksi obat, metformin, glibenklamid, jamu, aloksan

## Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang banyak teridentifikasi di lebih dari 138 negara didunia dan diprediksi sekitar 9,3 % (463 juta orang) terkonfirmasi mengalami DM pada tahun 2019 (1). Kasus DM di Indonesia juga tinggi, data dari Jaminan Kesehatan Nasional terdaftar sekitar 812.204 pasien DM tipe 2 dengan 57% merupakan kondisi komplikasi (2). Lini pertama tata laksana DM tipe 2 yaitu menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO) sintetik. OHO digunakan dan secara signifikan mampu menjaga kadar glukosa dalam darah (3). Beberapa OHO yang banyak digunakan pada pasien DM di Indonesia adalah golongan dari sulfonilurea (glibenklamid) dan golongan biguanida (metformin) (4). Selain pengobatan menggunakan OHO beberapa pasien juga menggunakan CAM (*Complementary and Alternative Medicine*) sebagai terapi antidiabetes.

Secara global penggunaan CAM sebagai terapi komplementer untuk mengatasi penyakit DM semakin meningkat seperti di negara China, India, Malaysia, Jepang, dan Indonesia. Dilaporkan bahwa hingga 78% pasien DM menggunakan obat herbal dan suplemen sebagai alternatif terapi (5). Indonesia memiliki obat herbal berupa jamu yang mengklaim memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah sehingga dinilai mampu mengatasi kondisi DM. Berdasarkan penelitian pendahuluan menunjukkan bahwa jamu yang beredar dan banyak digunakan oleh pasien DM di Indonesia adalah yang mengandung tanaman Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dan yang jamu berisi kombinasi beberapa tanaman seperti sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness), meniran (*Phyllanthus niruri* L), temu kunci (*Boesenbergia pandurata* (Roxb)), dan daun salam (*Syzygii Polyanthi folium*).

Daun insulin diketahui memiliki kandungan senyawa antioksidan seperti *chlorogenic*, *caffeic*, dan *ellagic* yang dapat memperbaiki aktivitas sel  $\beta$  pankreas. Kandungan lipid, serat dan sakarida, *catechone*, *terpenes*, dan flavonoid dapat menurunkan produksi glukosa di hepatosit. Kandungan *enhydrin* yang merupakan senyawa utama terbukti efektif menurunkan glukosa *post-prandial* hewan diabetes. Pemberian ekstrak daun insulin juga terbukti secara bermakna dapat menurunkan kadar glukosa darah (6–8). Sedangkan tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) juga merupakan salah satu tanaman yang terbukti memiliki aktivitas penurunan glukosa darah sehingga banyak terdapat dalam sediaan herbal seperti jamu. Sambiloto dan senyawa utamanya andrografolida terbukti mampu menurunkan glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan maupun streptozotisin (9–11). Selain memiliki mekanisme aksi menurunkan kadar glukosa darah, sambiloto dan andrografolida juga mampu meningkatkan ekspresi mRNA dan sintesis protein GLUT4 pada tikus diabetes (12,13). Kandungan tanaman lain yang dikombinasikan dengan sambiloto seperti daun salam juga terbukti memiliki aktivitas penurunan glukosa darah dan secara sinergis mampu meningkatkan aktivitas antidiabetik ketika dikombinasikan dengan glibenklamid (14). Tanaman meniran dan temu kunci yang diklaim terdapat dalam jamu tersebut juga telah terbukti memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah (15,16).

Penggunaan jamu bersamaan dengan OHO dalam terapi DM dapat menimbulkan interaksi obat pada fase farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi) maupun farmakodinamika (aktivitas farmakologi) yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi. Interaksi obat dan obat herbal tersebut tidak

hanya memiliki efek yang menguntungkan seperti munculnya efek sinergis atau aditif, namun juga dapat berdampak negatif seperti menurunnya aktivitas dari OHO yang digunakan (17,18). Beberapa penelitian terdahulu telah membuktikan adanya perubahan aktivitas farmakologi glibenklamid dan metformin setelah digunakan bersama dengan obat herbal, namun belum ada studi terkait interaksi kedua obat tersebut dengan dua jenis jamu diabetes yang beredar dipasaran. Selain mengkaji mekanisme interaksi farmakologi, penelitian ini juga akan mendeteksi profil fitokimia dari jamu yang digunakan sesuai atau tidak dengan klaim komposisi dalam kemasan.

### Bahan dan Metode

#### Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah aloksan monohidrat (sigma-aldrich), jamu yang berisi daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) selanjutnya disebut jamu A dan jamu yang berisi sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness), meniran (*Phyllanthus niruri* L), temu kunci (*Boesenbergia pandurata* (Roxb)), dan daun salam (*Syzygii polyanthi folium*) selanjutnya disebut jamu B. Tablet glibenklamid (Indofarma), tablet metformin produksi PT Hexpharm Jaya, n-heksana, etil asetat (etil asetat), air, aquades, kloroform pa, metanol pa (Merck), etanol 70% (Bratachem). Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan wistar, umur 2-3 bulan dengan berat berkisar antara 200-245 gram yang merupakan

koleksi dari laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

#### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: Seperangkat alat gelas (Pyrex), timbangan, sonde lambung (jarum per oral), spuit injeksi, glukometer easy touch®, silika gel 60 F<sub>254</sub>, chamber, densitometer, ultrasonikator, sinar UV 254nm dan 366nm.

#### Metode

##### Skrining fitokimia pada Jamu

Skrining kandungan senyawa pada jamu A dan B dilakukan dengan membandingkan profil kromatogram antara jamu dengan ekstrak etanol simplisia asli dari tanaman yang terdapat dalam komposisi jamu. Metode yang digunakan yaitu KLT (kromatografi lapis tipis) - Densitometer dengan fase gerak berupa kloroform:metanol (9:1) (jamu A) dan kloroform:metanol:asam asetat 8:2:0,2 (jamu B). Sebanyak 500 mg jamu A dan B, serta daun simplisia dilarutkan dalam etanol 70%, kemudian diultrasonifikasi selama ±30 menit dan dimaserasi selama ±24 jam. Sebanyak 5 µL jamu, ekstrak daun insulin, salam, meniran, temu kunci, sambiloto, sedangkan untuk pembanding andrografolida ditotolkan 2 µL pada fase diam yang telah disiapkan menggunakan linomat. Setelah terelusi sampai batas fase diam, hasil diamati pada sinar UV 254nm dan 366nm.

Tabel 1. Kelompok perlakuan hewan uji

Kelompok	Induksi Aloksan 175mg/kg BB	Perlakuan
Kontrol Normal	-	Tanpa perlakuan
Kontrol Negatif	+	Na-CMC 0,5%
Metformin	+	9 mg/kgBB
Glibenklamid	+	0,45 mg/kg BB
Jamu A	+	18 mg/kgBB
Jamu B	+	40,5 mg/Kg BB
Metformin + Jamu A	+	9 mg/kgBB + 18 mg/kgBB
Metformin + Jamu B	+	9 mg/kgBB + 40,5 mg/Kg BB
Glibenklamid + Jamu A	+	0,45 mg/kg BB + 18 mg/kgBB
Glibenklamid + Jamu B	+	0,45 mg/kg BB + 40,5 mg/Kg BB

### Induksi dan perlakuan hewan uji

Tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan dibagi menjadi 10 kelompok dan diaklimatisasi selama 7 hari dengan kondisi ruangan dan pakan yang terkontrol. Setelah proses adaptasi tikus selesai, tikus ditimbang dan dipuaskan selama 12 jam untuk kemudian dikur kadar glukosa darah puasa (GDP). Kelompok tikus yang dibuat diabetes diinjeksi aloksan 175mg/kgBB secara *intraperitoneal* (**Tabel 1**). Setelah 72 jam (3 hari) kadar glukosa darah tikus diukur kembali dengan menggunakan glukometer. Parameter kadar glukosa darah tikus diabetes yang akan digunakan dalam penelitian yaitu  $\geq 200\text{mg/dl}$  (19).

Setiap kelompok perlakuan diberikan obat baik glibenklamid, metformin, jamu A, jamu B tunggal maupun kombinasi (2 kali sehari) melalui jalur pemberian *per oral*. Monitoring berat badan dan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 0,7,14 dan 21 pada tikus yang telah dipuaskan 12 jam.

### Analisis Data.

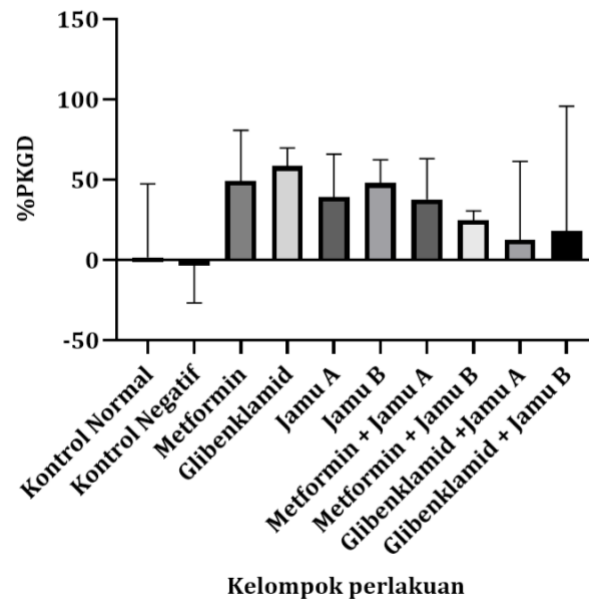
Analisis data glukosa darah yang didapat diolah secara statistika dengan software GraphPad Prism 8 untuk uji normalitas dan homogenitas, lalu melanjutkan ke uji *one way ANOVA*.

### Hasil dan Diskusi

Hasil uji skrining fitokimia pada jamu A dan B menunjukkan bahwa ada kemiripan profil kromatogram dengan ekstrak tanaman yang digunakan sebagai pembanding. Identifikasi senyawa dilakukan dengan cara membandingkan nilai  $R_f$  sampel dengan nilai  $R_f$  dari profil kromatogram ekstrak tanaman yang diidentifikasi menggunakan KLT. Prinsip pemisahan dari metode dari KLT yaitu adsorpsi dan partisi yang diharapkan akan mampu memisahkan senyawa yang terdapat dalam jamu untuk memastikan kandungan senyawa yang sesuai dengan klaim komposisi pada kemasan. Metode KLT ini memiliki beberapa keuntungan antara lain, mudah untuk dianalisis, dapat digunakan pereaksi warna untuk identifikasi pemisahan komponen, elusi dapat dilakukan secara menaik, menurun, atau 2 dimensi serta

ketepatan penentuan kadar lebih baik karena komponen yang ditentukan merupakan bercak yang tidak bergerak (20) Nilai  $R_f$  yang diperoleh dari hasil analisis densitometri pada UV 366 nm menunjukkan untuk jamu A muncul pada 0,70 dan tidak jauh berbeda dengan nilai  $R_f$  daun insulin 0,73. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa pada hasil identifikasi KLT ekstrak daun insulin memiliki nilai  $R_f$  0,70 dengan fase gerak yang sama yaitu kloroform:metanol (9:1), sehingga dapat disimpulkan bahwa sampel jamu A diduga mengandung ekstrak daun insulin (21). Sedangkan identifikasi pada jamu B diprediksi mengandung daun salam, meniran, temu kunci dan sambiloto yang ditandai dengan kesejajaran bercak jamu B dengan bercak daun salam, meniran, temu kunci, sambiloto yang diamati di bawah sinar UV 254nm dan 366nm. Pada sinar UV 254 nm nilai  $R_f$  pada jamu yang sama dengan simplisia dan % luas area nya berturut-turut adalah (0,12 dan 19,47% sama dengan daun salam 0,12 dan 1,89%), (jamu 0,8 dan 15,61% sama dengan sambiloto 0,76 dan 9,42%), (jamu 0,88 dan 15,61% sama dengan meniran 0,88 dan 28,36% dan temu kunci 0,88 dan 38,37%). Sedangkan dibawah sinar uv 366nm didapatkan hasil  $R_f$  pada jamu 0,8 dan 8,24% sama dengan temu kunci 0,84 dan 46,77%.

Pengujian aktivitas antidiabetes dilakukan dengan menggunakan metode induksi aloksan pada tikus putih jantan galur wistar. Aloksan dipilih karena selektif dalam merusak sel  $\beta$  pancreas, seperti diketahui bahwa sel  $\beta$  pancreas berfungsi memproduksi insulin yang nantinya bekerja dalam mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh (19). Dibandingkan metode lain seperti induksi glukosa, metode aloksan dinilai lebih stabil dalam menghasilkan tikus diabetes mellitus (22-25). Kelompok perlakuan yang diberikan obat antidiabetik metformin dan glibenklamid menunjukkan penurunan kadar glukosa darah sampai hari ke-14 setelah pemberian obat, dan terus menurun hingga hari ke-21 dengan nilai % Penurunan Kadar Glukosa Darah (PKGD) (**Gambar 1**) berturut-turut sebesar 49,40 % dan 58,59 %. Sedangkan kelompok kontrol negatif tidak mengalami penurunan kadar glukosa darah (% PKGD -3,40)



**Gambar 1.** Grafik rata-rata Penurunan Kadar Glukosa Darah (PKG). PKG tiap kelompok uji dihitung berdasarkan selisih (%) antara kadar glukosa darah pada hari ke 21 terhadap kadar glukosa darah pada hari ke 0. Adanya perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara pemberian kombinasi glibenklamid + jamu A dan B terhadap glibenklamid tunggal. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ). Analisis menggunakan *one way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%.

sehingga menunjukkan glukosa darah stabil pada kondisi diabetes. Kelompok jamu A menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah pada hari ke-7 dan cenderung konstan sampai hari ke-14 dan ke 21. Sedangkan jamu B pada hari ke-14 sampai dengan hari ke -21 tidak mengalami penurunan glukosa darah secara signifikan. Namun berdasarkan perhitungan % PKGD kedua jamu tersebut dinilai potensial dapat menurunkan kadar glukosa darah sebanyak 39,37% (jamu A) dan 48,11( jamu B) dan tidak berbeda secara signifikan dengan kemampuan dari metformin dan glibenklamid ( $p>0,05$ ).

Kandungan senyawa yang terdapat dalam jamu A yaitu daun insulin terbukti memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Aktivitas tersebut diprediksi melalui mekanisme aksi memperbaiki stres oksidatif melalui peningkatan glukoregulasi dan menurunkan inflamasi, serta dengan signifikan meningkatkan fosforilasi *Akt* untuk merangsang produksi insulin pada tikus diabetes (26–28). Sedangkan aktivitas dari jamu B diduga

kuat akibat adanya efek sinergis dari empat tanaman utama yang diklaim sebagai komposisi dalam jamu tersebut, yaitu daun salam, meniran, temu kunci dan sambiloto. Beberapa penelitian melaporkan bahwa daun salam terbukti memiliki aktivitas untuk menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan kelompok tanpa perlakuan ketika diberikan tunggal maupun kombinasi dengan glibenklamid (14). Selain terbukti dalam uji praklinis pada hewan uji kemampuan daun salam juga telah terkonfirmasi menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DM (29). Sambiloto juga sudah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes yang diprediksi melalui mekanisme aksi berupa peningkatan ekspresi protein GLUT 4 sehingga mampu memperbaiki kondisi pada tikus yang mengalami DM (10,11). Fenomena efek sinergis antara empat tanaman dalam jamu B terbukti dengan tingginya nilai % PKGD jamu B yang tidak berbeda signifikan dengan perlakuan metformin dan glibenklamid. Selain kandungan utama daun salam dan sambiloto, komposisi tanaman meniran dan temu

**Tabel 2.** Rata-rata kadar glukosa darah tikus setelah perlakuan hari ke 7, 14, dan 21 setelah induksi aloksan

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl) (Rerata ± SD)			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Kontrol Normal	60,67±4,93	71,00±13,53	64,33±9,81	59,33±28,57
Kontrol Negatif	396,00±104,75	425,33±48,35	349,00±197,37	395,00±6317
Metformin	358,33±118,39	332,33±114,09	313,00±137,82	161,00±89,42
Glibenklamid	444,67±171,16	314,33±124,02	253,00±158,86	181,67±89,85
Jamu A	278,00±8,66	175,33±111,43	199,67±23,09	167,00±67,55
Jamu B	358,33±134,91	248,67±98,57	175,00±70,87	191,67±111,64
Metformin + Jamu A	446,00±43,27	200,33±67,93	226,67±132,58	276,00±117,22
Metformin + Jamu B	271,67±59,16	208,33±59,08	214,33±51,23	203,00±39,00
Glibenklamid + Jamu A	275,00±73,70	272,33±170,29	207,33±80,58	234,00±113,61
Glibenklamid+ Jamu B	338,67±93,03	242,67±56,58	193,00±112,62	235,67±163,23

kunci juga mendukung aktivitas penurunan kadar glukosa darah tersebut (15,16).

Hasil uji aktivitas penurunan glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan dengan perlakuan kombinasi metformin dan glibenklamid dengan jamu A dan B menunjukkan fenomena yang menarik. Prediksi munculnya efek sinergis dari kombinasi tersebut tidak terbukti dalam penelitian ini, namun ditemukan fakta bahwa kombinasi tersebut menimbulkan munculnya efek interaksi obat-obat herbal yang merugikan, dalam hal ini menurunkan kemampuan penurunan kadar glukosa darah. Hasil pengamatan kadar glukosa darah (**Tabel 2**) dan perhitungan nilai % PKGD (**Gambar 1**) dari kombinasi metformin dan glibenklamid dengan jamu A dan B mengalami penurunan jika dibandingkan dengan pemberian perlakuan tunggal. Walaupun tidak ada perbedaan yang signifikan (hasil analisis uji ANOVA taraf kepercayaan 95%) antara kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ), namun penurunan kadar glukosa darah terlihat cukup jelas ketika pemberian kombinasi dibandingkan pemberian tunggal. Hasil % PKGD menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara pemberian kombinasi glibenklamid + jamu A dan B terhadap glibenklamid tunggal.

Penurunan aktivitas antidiabetes dalam menurunkan kadar glukosa darah antara kombinasi metformin dan glibenklamid dengan jamu diprediksi akibat munculnya efek interaksi

obat-obat herbal pada fase farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi). Kandungan senyawa yang terdapat dalam jamu A dan B diprediksi mampu menghambat absorpsi metformin sehingga efek hipoglikemik menjadi menurun (30). Sedangkan pada kombinasi dengan glibenklamid diprediksi melibatkan aktivitas dari enzim pemetabolisme sitokrom P450 terutama CYP3A4 dan CYP2C9 yang merupakan enzim pemetabolisme utama dari glibenklamid (31). Beberapa tanaman yang terdapat dalam jamu tersebut terbukti dapat mempengaruhi kinerja kedua enzim yang terlibat dalam metabolisme glibenklamid, seperti daun salam yang berpotensi menimbulkan efek interaksi obat karena dapat mempengaruhi ekspresi CYP3A4 dan CYP2C9 (32). Begitu juga dengan sambiloto terbukti merupakan inhibitor kompetitif enzim CYP3A4 dan banyak menimbulkan interaksi dengan cara merubah profil farmakokinetika ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC$ ) dan aktivitas hipoglikemik berbagai obat antidiabetes seperti metformin, glibenklamid, glikazid, glimepirid, dan tolbutamide (33–37). Mekanisme interaksi obat-obat herbal kearah antagonis diprediksi dapat juga muncul, beberapa tanaman dalam jamu A dan B diduga memiliki aktivitas yang mirip dengan glibenklamid yaitu bekerja pada target aksi yang sama yaitu menstimulasi sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas. Akibatnya terjadi penurunan aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah ketika dikombinasikan antara obat dengan jamu. (17,38). Walaupun

mebutuhkan penelusuran lebih lanjut terkait mekanisme interaksi yang paling tepat, namun pada penelitian dapat memberikan gambaran bahwa penggunaan bersama obat dengan jamu yang beredar di Indonesia dapat mengurangi aktivitas terapi dan dapat menjadikan salah satu faktor yang dapat dipertimbangkan dalam strategi meningkatkan keberhasilan terapi pada kasus diabetes mellitus.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian kombinasi metformin dengan Jamu A dan B menunjukkan adanya penurunan aktivitas farmakologi dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan, namun tidak signifikan dibandingkan perlakuan tunggal ( $p > 0,05$ ). Sedangkan kombinasi glibenklamid dengan jamu A dan B menunjukkan adanya penurunan aktivitas yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan perlakuan tunggal.

### Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan dukungan finansial terhadap penelitian ini.

### Referensi

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.
2. Ligita T, Wicking K, Francis K, Harvey N, Nurjannah I. How people living with diabetes in Indonesia learn about their disease: A grounded theory study. *PLOS ONE.* 2019 Feb 22;14(2):e0212019.
3. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. *Pharmacotherapy handbook* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 7]. Available from: <http://mhebooklibrary.com/reader/pharma-cotherapy-handbook-9e>
4. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority.* 2017;6(1):5.
5. Chang H yun, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *J Adv Nurs.* 2007 May;58(4):307–19.
6. Aditya M, Adifa DP. Potensi Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Agen Antidiabetes. *Majority.* 2016;5(3):5.
7. Baroni S, Suzuki-Kemmelmeier F, Caparroz-Assef SM, Cuman RKN, Bersani-Amado CA. Effect of crude extracts of leaves of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) on glycemia in diabetic rats. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2008 Sep;44:521–30.
8. Honoré SM, Genta SB, Sánchez SS. *Smallanthus sonchifolius* (Yacon) leaves: an emerging source of compounds for diabetes management. *Journal of Research in Biology.* 2015;5(A).
9. Akhtar M, Bin Mohd Sarib M, Ismail I, Abas F, Ismail A, Lajis N, et al. Anti-Diabetic Activity and Metabolic Changes Induced by *Andrographis paniculata* Plant Extract in Obese Diabetic Rats. *Molecules.* 2016 Aug 9;21(8):1026.
10. Nugroho AE, Andrie M, Warditiani NK, Siswanto E, Pramono S, Lukitaningsih E. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees and andrographolide in high-fructose-fat-fed rats. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(3):377–81.
11. Nugroho AE, Lindawati NY, Herlyanti K, Widyastuti L, Pramono S. Anti-diabetic effect of a combination of andrographolide-enriched extract of *Andrographis paniculata* (Burm f.) Nees and asiaticoside-enriched extract of *Centella asiatica* L. in high fructose-fat fed rats. *Indian J Exp Biol.* 2013 Dec;51(12):1101–8.
12. Yu BC, Hung CR, Chen WC, Cheng JT. Antihyperglycemic effect of andrographolide

- in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* 2003 Dec;69(12):1075-9.
13. Zhang Z, Jiang J, Yu P, Zeng X, Larrick JW, Wang Y. Hypoglycemic and beta cell protective effects of andrographolide analogue for diabetes treatment. *J Transl Med.* 2009;7(1):62.
  14. Liem S, Yuliet Y, Khumaidi A. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid Dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *J Farm Galen J Pharm.* 2015 Oct 21;1(1):42-7.
  15. Hendrika Y, Sandi NH. Antidiabetic Activity of *Curcuma mangga* Val. Rhizome Ethyl Acetate Fraction against Mice Induced by Alloxan. 2021;7.
  16. Purba AV, Setyahadi S. Pengaruh Interaksi Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Dengan Glibenklamid Terhadap Ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2. 2018;05(03):7.
  17. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2017 Jul 26 [cited 2018 Oct 23];9. Available from: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0254-9>
  18. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Muller C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Apr;84(4):679-93.
  19. Carvalho EN de, Carvalho NAS de, Ferreira LM. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. *Acta Cir Bras.* 2003;18(spe):60-4.
  20. Gandjar IG. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2007.
  21. Sari YE. Eksplorasi Senyawa Flavonoid Pada Ekstrak Maserasi Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dengan Metode KLT dan Spektrofotometri Uv-Vis dan IR. [Malang]: Akademi Analis Farmasi Dan Makanan Putra Indonesia Malang; 2012.
  22. Hasanah RUR, Sundhani E, Nurulita NA. Effect Of Ethanolic Extract Of *Annona muricata* L Seeds Powder To Decrease Blood Glucose Level Of Wistar Male Rats With Glucose Preload. *UNEJ E-Proceeding.* 2017;112-5.
  23. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Mex).* 2017 Jan 1;53(6):365-74.
  24. Rahma HH, Sundhani E, Nurulita NA. Antidiabetic activity of powder and ethanolic extract of antlion (*Myrmeleon* sp.) on wistar strain white male rats with glucose preload. *UNEJ E-Proceeding.* 2017;14-6.
  25. Sundhani E, Syarifah DCN, Zumrohani LR, Nurulita NA. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Adam Hawa (*Rhoeo discolor*) Dan Daun Pucuk Merah (*Syzygium campanulatum* Korth.) Dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Pembebanan Glukosa. *Pharm J Farm Indones Pharm J Indones.* 2017 Jan 21;13(02):137-49.
  26. dos Santos KC, Bueno BG, Pereira LF, Francisqueti FV, Braz MG, Bincoletto LF, et al. Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) Leaf Extract Attenuates Hyperglycemia and Skeletal Muscle Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2017;2017:6418048.
  27. Habib NC, Serra-Barcellona C, Honoré SM, Genta SB, Sánchez SS. Yacon roots (*Smallanthus sonchifolius*) improve oxidative stress in diabetic rats. *Pharm Biol.* 2015 Aug 3;53(8):1183-93.
  28. Satoh H, Audrey Nguyen MT, Kudoh A, Watanabe T. Yacon diet (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae) improves hepatic insulin resistance via reducing Trb3 expression in Zucker fa/fa rats. *Nutr*



- Diabetes. 2013 May;3(5):e70.
29. Dafriani P, Herlina A, Yatni H. Pengaruh Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe Ii Di Wilayah Kerja Puskesmas Alai Padang Tahun 2018. *J Kesehat Sainatika Meditory*. 2018 Nov 19;1(1):53–63.
  30. Komalasari T, Harimurti S. A Review Of The Anti-Diabetic Activity Of *Andrographis paniculata* (Burm. F.) Nees Based In-Vivo Study. *Int J Pub Lic Health Sci IJPHS Vol4 No4* Dec 2015 [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2019 Dec 21]; Available from: <http://repository.umy.ac.id/handle/123456789/2015>
  31. Maideen NMP, Balasubramaniam R. Pharmacologically relevant drug interactions of sulfonylurea antidiabetics with common herbs. *J Herbmed Pharmacol*. 2018 Jul 2;7(3):200–10.
  32. Anannarukan N, Niwattisaiwong N, Warisnoicharoen W, Winitthana T, Pramyothin P, Chaichantipyuth C, et al. Inhibition of human cytochrome P450 in vitro by *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus emblica* aqueous extracts. *Thai J Pharm Sci*. 2012;9.
  33. Chen HW, Huang CS, Liu PF, Li CC, Chen CT, Liu CT, et al. *Andrographis paniculata* Extract and Andrographolide Modulate the Hepatic Drug Metabolism System and Plasma Tolbutamide Concentrations in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1–11.
  34. Mouid MG. Effect of Ethanolic Extract of Aerial Parts of *Andrographis paniculata* on the Pharmacokinetics of Gliclazide in Rats. *Asian J Biomed Pharm Sci* [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2021 Sep 8];5(51). Available from: <https://www.alliedacademies.org/abstract/effect-of-ethanolic-extract-of-aerial-parts-of-andrographis-paniculata-on-the-pharmacokinetics-of-gliclazide-in-rats-5281.html>
  35. Samala S, Veeresham C. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Boswellic Acids and Andrographolide with Glyburide in Diabetic Rats: Including Its PK/PD Modeling. *Phytother Res PTR*. 2016 Mar;30(3):496–502.
  36. Samala S, Veeresham C. Andrographolide Pretreatment Enhances the Bioavailability and Hypoglycemic Action of Glimepiride and Metformin. *Int J Phytomedicine*. 2015 Oct 26;7(3):254–64.
  37. Yun HY, Park HC, Kang W, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of glimepiride on insulin secretion and glucose lowering in healthy humans. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):469–76.
  38. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2014 Mar;42(3):301–17.