

## **Pengaruh Pemberian Metformin dan Ekstrak Daun Teh Hijau pada Penurunan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley dengan Diet Tinggi Lemak**

**Harry Salomo<sup>1</sup>, Hendri Busman<sup>2</sup>, Ety Apriliana<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biologi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### **Abstrak**

Obesitas merupakan merupakan faktor resiko berbagai macam penyakit, di dunia pada tahun 2014 lebih dari 600 juta orang mengalami obesitas, lebih lagi di Indonesia laki – laki bertambah hampir setengah kalinya dan perempuan lebih dari dua kalinya. Peresepan metformin untuk obesitas telah luas dilakukan Selain itu, teh hijau dikenal sukses mengurangi berat badan melalui berbagai senyawa aktifnya. Jenis penelitian eksperimental dengan rancangan acak lengkap. Sampel terdiri dari 25 ekor mencit jantan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol dengan aquadest (K), metformin dosis harian (P1), metformin dosis tinggi (P2), dosis ekstrak teh hijau dosis harian (P3), dan daun teh hijau dosis tinggi. Ekstrak (P4). Berat badan diambil pada minggu 3 dan minggu 4 yaitu setelah pertumbuhan tikus kontrol stabil. Data dianalisa dengan uji t berpasangan untuk membandingkan perubahan berat badan minggu ke 3 dan minggu ke 4;  $p < 0,05$  ditunjukkan pada ekstrak teh hijau dosis tinggi. Tidak terdapat pengaruh pemberian metformin dosis harian, metformin dosis tinggi, dan teh hijau dosis harian dalam menurunkan berat badan, tetapi terdapat pengaruh teh hijau dosis tinggi dalam menurunkan berat badan pada tikus putih secara bermakna.

**Kata kunci:** Ekstrak Daun Teh Hijau, Metformin, Obesitas, Penurunan Berat Badan

## **Influence Metformin and Leaf Green Tea Extracts on Weight Loss White Mouse (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley Strains with High Fat Diet**

### **Abstract**

Obesity is a risk factor for various diseases, in the world in 2014 more than 600 million people are obese, moreover in Indonesia, body weight of men increase almost half than before and women more than two times than before. Metformin prescribing for obesity has been widely practiced. In addition, green tea is known to successfully reduce weight through its various active compounds. Type of this study is laboratory experimental with complete randomized design. Sample consisted of 20 male mice divided into 4 groups, ie control group with aquadest (K), metformin daily dose (P1), metformin high dose (P2), daily dose green tea leaves extract (P3), and high dose green tea leaves extract (P4). Weight is taken at the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> weeks after the growth of the control mice are stable. Data were analyzed with paired t test to compare 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> week body weight changes;  $p < 0.05$  is shown in high-dose green tea extracts. There was no effect of daily dose metformin, high doses metformin, and daily dose green tea in weight loss, but there is an effect of high-dose green tea in weight loss in white rats significantly.

**Keywords:** Green Tea Extract, Body Weight Reduction, Metformin, Obesity

**Korespondensi:** Harry Salomo, alamat Jln Raden Wijaya 68 RT 01 Kecamatan Jelutung Kota Jambi 36137, HP 081258190905, email harrysalomo@gmail.com

## Pendahuluan

Obesitas adalah keadaan dimana Indeks Massa Tubuh (IMT) dalam cakupan Asia  $\geq 23,50$  dikategorikan *Overweight* dan  $\geq 25,00$  dikategorikan sebagai Obesitas.<sup>1</sup> Di Dunia pada tahun 2014 lebih dari 600 juta orang mengalami Obesitas.<sup>2</sup> Hal ini telah terjadi di Indonesia, pada populasi dewasa tahun 2007 data menunjukkan laki – laki obesitas berada pada angka 13.9%, namun pada tahun 2013 menunjukkan angka 19.7%. Pada perempuan tahun 2007 menunjukkan angka 14.8%, sementara tahun 2013 menunjukkan angka 32.9%. Peningkatan yang terjadi sangat signifikan, yaitu 5.8% pada laki – laki dan 18.1% pada perempuan. Lebih mudahnya dapat kita sebut laki – laki bertambah hampir setengah kalinya dan perempuan lebih dari dua kalinya.<sup>3</sup>

Obesitas merupakan faktor resiko berbagai macam penyakit mulai dari diabetes melitus, dislipidemia, penyakit refluks gastro-oesophageal, osteoarthritis, dan sindroma metabolik, serta penyakit lainnya. Keadaan yang dihasilkan, seperti tinggi kolesterol, terjadi hiperinsulinemia, resistensi insulin, penumpukan kalori yang bahkan dapat menjadi kanker. Maka dapat dikatakan obesitas melahirkan penyakit.<sup>1,2,4</sup>

Teori yang kita kenal, diet tinggi lemak mengakibatkan obesitas yang mengarahkan kita ke kondisi resistensi insulin lalu hiperinsulinemi, dan lebih lanjut ke diabetes melitus (DM) tipe 2. Tetapi, Tetapi beberapa penelitian menunjukkan diet tinggi lemak menuntun keadaan hiperinsulinemi yang lebih lanjut mengakibatkan obesitas. Teori tersebut masih menjadi kontroversi di kalangan peneliti, namun yang jelas terdapat keadaan hiperinsulinemi pada manusia obesitas.<sup>5,6</sup>

Metformin secara tidak resmi telah umum dari tahun 2000 sampai tahun 2010 di UK. Sedangkan resminya telah digunakan untuk menterapi DM tipe 2, tetapi secara *evidence* metformin dapat digunakan untuk *Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)* dan Obesitas.<sup>7,8</sup>

Pada tahun 2006 konsumsi teh dinilai telah menuai perhatian yang signifikan, banyak studi pada kardiovaskular dan kanker. Karena Obesitas terjadi pandemi, efek daun teh terhadap obesitas penelitiannya

meningkat. Teh hijau diketahui mengurangi diferensiasi adiposit dan proliferasinya, lipogenesis, massa lemak, berat badan, penyerapan lemak, kadar plasma trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol, glukosa, insulin dan leptin, serta untuk meningkatkan beta-oksidasi dan thermogenesis. Teh hijau telah lama dikenal sukses mengurangi pertumbuhan berat badan melalui berbagai senyawa aktifnya. Bahkan menurut salah satu *review* artikel Elsevier, teh hijau telah menjadi patokan anti obesitas.<sup>10, 11</sup>

## Metode

Desain penelitian eksperimental dengan menggunakan metode acak terkontrol dengan pola *Pretest-Posttest Kontrol Group Design*). Berdasarkan rumus Federer, penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berumur lebih dari 7 minggu yang dipilih secara *random* dan dibagi menjadi 5 kelompok.

Sebelum perlakuan tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama seminggu, lalu mendapatkan diet tinggi lemak awal dengan 40% lemak dan 60% pakan selama 2 minggu. Sedangkan, selama perlakuan tikus mendapat diet tinggi lemak berupa 20% lemak dan 60% pakan. Kuantitas pakan tikus 5% dari berat badan, serta diukur manual melalui angka metabolisme basal. Pakan yang digunakan ialah pakan komplit 511, sedangkan sumber lemak berasal dari margarin.<sup>5,11,12</sup>

Perhitungan dosis pada tikus perlakuan menggunakan rumus *Human Equivalent Dose (HED)*. Adapun kelompok tikus ini terdiri dari kelompok kontrol (K) merupakan kelompok tikus yang diberi aquades, kelompok metformin dosis harian (P1) yang diberi metformin 1x sehari dengan dosis 100mg/kgBB, kelompok metformin dosis tinggi (P2) merupakan kelompok tikus yang diberi metformin 1x sehari dengan dosis 300mg/kgBB, kelompok teh hijau dosis harian yang diberi 0.09g daun teh hijau kering yang di ekstrak, dan kelompok teh hijau dosis tinggi (P4) yang diberi 0.3 g daun teh hijau kering yang di ekstrak 1x sehari.<sup>9,13,14</sup>

Pengukuran berat badan dilakukan di hari minggu ke 3 dan minggu ke 4 setelah

tikus mengalami pertumbuhan yang tidak signifikan atau terjadi penurunan berat badan. Pengukuran menggunakan timbangan digital dengan sensitivitas 1g. Data dianalisa dengan uji t berpasangan untuk membandingkan perubahan berat badan

minggu ke 3 dan minggu ke 4. Jika didapati data tidak normal melalui ( $<50$ ) menggunakan Shapiro-Wilk, maka dilakukan Uji Wilcoxon sebagai pengganti Uji t berpasangan.

## Hasil

**Tabel 1 . Rerata Berat Badan Tikus Minggu 3 sampai dengan Minggu 4.**

Kelompok	Rerata Berat Badan (g)				p
	Hari 21		Hari 28		
Metformin Dosis Harian	172.75	± 10.37	178.00	± 14.90	0.076
Metformin Dosis Tinggi	198.75	± 21.14	200.50	± 17.57	0.187
Teh Hijau Dosis Harian	193.50	± 14.71	196.75	± 17.20	0.854
Teh Hijau Dosis Tinggi	196.00	± 24.54	188.25	± 23.06	0.028
Kontrol	204.50	± 12.27	204.75	± 11.52	0.724

Dari tabel tersebut dapat dilihat kontrol telah mengalami rerata perubahan berat badan yang sangat sedikit yaitu 0.25g dan secara statistik tidak bermakna. Metformin dosis harian, metformin dosis tinggi, dan teh hijau dosis harian mengalami pertumbuhan yang juga sedikit. Sementara itu, pada teh hijau dosis tinggi terlihat penurunan berat badan sebesar 7.75g.

Untuk mengetahui perbedaan rerata berat badan minggu 3 dan minggu 4 perlakuan, digunakan uji t berpasangan dengan  $\alpha=0,05$ , setelah diketahui bahwa data yang didapat berdistribusi normal. Dari uji rerata berat badan hari 21 dan hari 28 pada kontrol, metformin dosis harian, metformin dosis tinggi, dan teh hijau dosis harian tidak didapatkan perubahan yang bermakna secara statistik ( $p>0.05$ ). Sedangkan, pada teh hijau dosis tinggi didapatkan perubahan berat badan yang bermakna ( $p<0.05$ )

## Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan metformin dosis harian pada kurun waktu penelitian tidak mampu menurunkan berat badan secara signifikan. Pada tesis yang dilakukan Sukoyo pada manusia, metformin baru mampu menurunkan berat badan secara signifikan jika dibarengi dengan diet, sementara metformin sendiri tidak.<sup>15</sup>

Hal ini membuktikan metformin tidak bisa digunakan sendirian sebagai penurun berat badan. Selama ini memang metformin

digunakan sebagai kontrol, yang ditambahkan pada diet PCOS, ataupun pengobatan tambahan dengan clomiphene sitrat dan terbukti mampu meningkatkan kemampuan penurunan berat badan.<sup>16</sup>

Pada penelitian ke manusia telah dilakukan dengan dosis 2000 mg per hari, pada penderita skizofrenia obesitas dan dilakukan olahraga serta diet selama 16 minggu, hasil tersebut signifikan. Membuktikan metformin dosis tinggi dengan diet dan olahraga mampu menurunkan berat badan.<sup>17</sup>

Peran metformin adalah pada tingginya kadar insulin yang mengakibatkan simpanan meningkat, sehingga keadaan insulin terkontrol. Metformin punya atribut lain melalui kinerja AMPK, sehingga minimal glukosa digunakan secara efektif, metformin memiliki properti yang membuat ketidaknyamanan pada saluran pencernaan. Efek samping ini mendukung penggunaan metformin bersama diet. Atribut ini menjadikan metformin sebagai kontrol.<sup>5,18</sup>

Pada penggunaan ekstrak daun teh hijau dosis tinggi pada penelitian ini jika dikonversi pada manusia diperkirakan merupakan seduhan 15.2 gram daun teh kering. Terbukti menurunkan berat badan tikus secara signifikan setelah pemberian selama 4 minggu, dibarengi diet tinggi lemak dalam fase pertumbuhan. Hal serupa juga pernah dibuktikan pada manusia dengan jenis kelamin wanita BMI  $\geq 27$  dengan jangka

yang lebih lama yaitu 12 minggu, dengan tanpa perlakuan lain dan dipastikan diet tetap seperti biasanya. Teh dosis tinggi dalam penggunaan lebih lama terbukti mampu menurunkan berat badan. Pada penelitian tersebut menggunakan dosis 856.8 gram. Pada penelitian lainnya yang juga 12 minggu sukses menurunkan 3,5 kg berat badan dengan dosis ECGC sebesar 270 mg.<sup>10,19</sup>

Mekanisme yang terjadi pada efek ECGC ini, terjadi karena efek dari meningkatnya thermogenesis dan oksidasi lemak. Dimungkinkan efek dari kafein yang juga terkandung dalam teh meningkatkan kemampuan simpatis dan nafsu makan. ECGC terbukti meningkatkan oksidasi lemak melalui penghambatan COMT, enzyme yang memulai degradasi norepinefrin.<sup>19</sup>

Sebuah artikel yang dimuat dalam New England Journal of Medicine. Seorang pria 56 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan lemas, sakit pada tubuh, dan meningkatnya serum kreatinin (4.5 mg/dl). Pada biopsi menunjukkan banyaknya kristal oksalat, inflamasi interstitial dengan eosinofil, dan hal ini menegakkan oxalat nefropati. Ekskresi Oksalat meningkat menjadi 99 mg dari normalnya 7-44 mg/24 jam. Pasien tidak mengalami hematuria ataupun proteinuria, jadi spekulasi ditetapkan berdasarkan konsumsi pasien. Sementara itu untuk toksitasnya sendiri telah dilakukan pada tikus dalam dosis 625, 1250, dan 2500 mg/kg secara oral subakut dan tidak menimbulkan efek samping pada berat organ, hematologi, serum biokimia, dan histopatologi.<sup>20</sup>

### Ringkasan

Obesitas adalah keadaan dimana Indeks Massa Tubuh (IMT) dalam cakupan Asia  $\geq 23,50$  dikategorikan *Overweight* dan  $\geq 25,00$  dikategorikan sebagai Obesitas. Di Dunia pada tahun 2014 lebih dari 600 juta orang mengalami Obesitas. Hal ini telah terjadi di Indonesia, dari tahun 2007 ke tahun 2013 pada laki – laki berat badan bertambah hampir setengah kalinya dan perempuan berat badan telah bertambah lebih dari dua kalinya.

Obesitas merupakan faktor resiko berbagai macam penyakit. Keadaan yang dihasilkan, seperti tinggi kolesterol, terjadi

hiperinsulinemia, resistensi insulin, dan penumpukan kalori yang bahkan dapat menjadi kanker. Teori yang kita kenal, diet tinggi lemak mengakibatkan obesitas yang mengarahkan kita ke kondisi resistensi insulin lalu hiperinsulinemi, dan lebih lanjut ke diabetes melitus (DM) tipe 2. Tetapi, Tetapi beberapa penelitian menunjukkan diet tinggi lemak menuntun keadaan hiperinsulinemi yang lebih lanjut mengakibatkan obesitas. Teori tersebut masih menjadi kontroversi di kalangan peneliti, namun yang jelas terdapat keadaan hiperinsulinemi pada manusia obesitas.

Metformin secara tidak resmi telah umum dari tahun 2000 sampai tahun 2010 di UK. Sedangkan resminya telah digunakan untuk menterapi DM tipe 2, tetapi secara *evidence* metformin dapat digunakan untuk *Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)* dan Obesitas sedangkan teh hijau melalui berbagai propertisnya telah lama dikenal sebagai penurun berat badan. Bahkan menurut salah satu *review* artikel Elsevier, teh hijau telah menjadi patokan anti obesitas.

Pada penelitian ini, tikus dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok tikus ini terdiri dari kelompok kontrol (K) merupakan kelompok tikus yang diberi aquades, kelompok metformin dosis harina (P1) yang diberi metformin 1x sehari dengan dosis 100 mg/kgBB, kelompok metformin dosis tinggi (P2) merupakan kelompok tikus yang diberi metformin 1x sehari dengan dosis 300 mg/kgBB, kelompok teh hijau dosis harian yang diberi 0.09 g daun teh hijau kering yang di ekstrak, dan kelompok teh hijau dosis tinggi (P4) yang diberi 0.3 g daun teh hijau kering yang di ekstrak 1x sehari. Pengukuran berat badan dilakukan di hari minggu ke 3 dan minggu ke 4 setelah tikus mengalami pertumbuhan yang tidak signifikan atau terjadi penurunan berat badan. Pengukuran menggunakan timbangan digital dengan sensitifitas 1 g. Data dianalisa dengan uji t berpasangan untuk membandingkan perubahan berat badan minggu ke 3 dan minggu ke 4.

Pada tikus dengan perlakuan metformin dosis harian, metformin dosis

tinggi, teh hijau dosis harian, dan kontrol mengalami pertumbuhan yang sedikit. Sementara perlakuan teh hijau mengalami penurunan berat badan. Rerata perubahan berat badan yang bermakna hanya ditunjukkan pada kelompok perlakuan teh hijau dosis tinggi.

Hal ini membuktikan metformin tidak bisa digunakan sendiri sebagai penurun berat badan. Selama ini memang metformin digunakan sebagai kontrol, yang ditambahkan pada diet, sedangkan teh dosis

tinggi dalam penggunaan lebih lama terbukti mampu menurunkan berat badan.

### Simpulan

Tidak terdapat pengaruh pemberian metformin dosis harian, metformin dosis tinggi, dan teh hijau dosis harian dalam menurunkan berat badan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan diet tinggi lemak. Tetapi, terdapat pengaruh teh hijau dosis tinggi dalam menurunkan berat badan pada tikus putih secara bermakna.

### Daftar Pustaka

1. WHO. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Geneva: WHO. 2000.
2. WHO. Obesity and overweight. Geneva: WHO. 2012.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta: Lap Nas. 2013.
4. Vinay K, Abul AJA. Robbin. Robbins Basic Pathology. Edisi Ke-9. Amsterdam: Elsevier. 2015.
5. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, Dkk. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab*. 2012;16(6):723-37.
6. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J, Dkk. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;1(1):31-5.
7. He XX, Tu SM, Lee MH, Yeung SCJ. Thiazolidinediones and metformin associated with improved survival of diabetic prostate cancer patients. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2640-5.
8. Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong ICK, Dkk. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):135-9.
9. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: From bedside to bench. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(2):176-87.
10. Thielecke F, Boschmann M. The potential role of green tea catechins in the prevention of the metabolic syndrome - a review. *Phytochemistry*. 2009;70(1):11-24.
11. NRC (National Research Council). Nutrient requirements of the laboratory rat. Washington DC: National Academies Press. 1995.
12. Kim EK, Lee SH, Jhun JY, Byun JK, Jeong JH, Lee SY, Dkk. Metformin prevents fatty liver and improves balance of white/brown adipose in an obesity mouse model by inducing FGF21. *Mediators Inflamm*. 2016;1(6):1-13.
13. Lee H. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935-43.
14. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307-22.
15. Suwandani S. Diet rendah kalori dan metformin menurunkan berat badan lebih tinggi daripada diet rendah kalori atau metformin saja pada pasien obesitas [Tesis]. Denpasar: Universitas Udayana. 2010.
16. Ayaz A, Alwan Y, Farooq MU. Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Med Life*. 2013;6(2):199-201.
17. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ,

- Stewart DD, Lavange L, Ray N, Dkk. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(9):1032-40.
18. Betram GK, Trevor J. *Basic & clinical pharmacology*. Philadelphia: McGraw-Hill Education. 2015.
19. Chen N, Bezzina R, Hinch E, Lewandowski PA, Cameron-Smith D, Mathai ML, Dkk. Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res*. 2009;29(11):784-93.
20. Chen IJ, Liu CY, Chiu JP, Hsu CH. Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2016;35(3):592-9.