

PENGARUH EKSTRAK PARE (*MOMORDICA CHARANTIA L.*) TERHADAP EKSPRESI SITOKIN IL-4 DAN IL-6 PADA KULTUR SEL TROFOBLAS DALAM KONDISI HIPERGLIKEMIK

Elizabeth Haryanti¹⁾, Harry Kurniawan Gondo²⁾

^{1,2} Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma
Surabaya

Elizabeth.haryanti@uwks.ac.id

Abstract

*Diabetes Mellitus Gestasional (GDM) merupakan bentuk hiperglikemia selama kehamilan yang dapat memicu perubahan imunologis kompleks, termasuk ketidakseimbangan sitokin inflamasi. Kondisi ini umumnya ditandai oleh peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan penurunan sitokin antiinflamasi seperti IL-4. Ketidakseimbangan ini berperan dalam memperburuk inflamasi pada lingkungan kehamilan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak buah pare (*Momordica charantia L.*) terhadap kadar IL-4 dan IL-6 pada kultur sel trofoblas dalam kondisi hiperglikemik. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah pare terhadap kadar IL-4 dan IL-6 pada kultur sel trofoblas suasana hiperglikemia. Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorik pada kultur sel trofoblas. Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vitro* menggunakan kultur sel trofoblas yang diisolasi dari plasenta normal hasil persalinan pervaginam di salah satu rumah sakit swasta di Surabaya, dengan persetujuan pasien. Sebanyak 30 sampel dibagi menjadi lima kelompok: kontrol negatif, kontrol positif (hiperglikemia tanpa perlakuan), dan tiga perlakuan ekstrak pare (0,2; 0,3; dan 0,8 mg/mL). Kadar IL-4 dan IL-6 diukur menggunakan ELISA dan dianalisis dengan uji ANOVA dilanjutkan LSD. Terdapat perbedaan bermakna kadar IL-4 dan IL-6 antar kelompok ($p < 0,05$). Kelompok perlakuan dengan dosis 0,8 mg/mL menunjukkan peningkatan kadar IL-4 tertinggi (rata-rata 5429,60 ng/mL) dan penurunan kadar IL-6 terendah (rata-rata 1273,60 ng/mL), dibandingkan kelompok lain. Ekstrak buah pare berpotensi sebagai agen antiinflamasi dengan meningkatkan IL-4 dan menurunkan IL-6 pada sel trofoblas dalam kondisi hiperglikemik.*

Kata kunci: Ekstrak pare, hiperglikemia, IL-4, IL-6, kultur sel trofoblas

PENDAHULUAN

Di Indonesia, tingkat kejadian Diabetes Mellitus (DM) terus meningkat pada individu berusia di atas 15 tahun, terutama di provinsi seperti Yogyakarta, Jakarta, Sulawesi Utara, Kalimantan Timur, Bangka Belitung, dan Jawa Timur. Sayangnya, hanya sekitar seperempat dari penderita DM yang menyadari kondisi kesehatannya, yang

dapat berdampak serius bahkan mengancam jiwa dalam jangka panjang (KEMENKES 2020).

Menurut (WHO) terdapat lebih dari 50 subkategori DM berdasarkan mekanisme patogenik maupun penyakit penyerta. Salah satunya adalah Diabetes Mellitus Gestasional (GDM), yang terjadi selama

kehamilan dengan prevalensi 3–9% (Oliveira *et al.*, 2022).

GDM disebabkan oleh resistensi insulin yang meningkat selama kehamilan, terutama pada trimester kedua dan ketiga, sehingga tubuh tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup. Meskipun GDM umumnya membaik pasca persalinan, wanita dengan riwayat GDM memiliki risiko >50% mengalami DM Tipe 2 di kemudian hari. Sementara itu, DM Tipe 1 atau Tipe 2 yang muncul selama kehamilan tapi tidak disebabkan oleh perubahan metabolisme kehamilan akan tetap berlanjut setelah melahirkan (Song *et al.*, 2022).

Wanita yang mengalami GDM memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami gangguan hipertensi selama kehamilan, termasuk hipertensi gestasional, preeklampsia, dan eklampsia. Peningkatan risiko polihidramnion juga dapat meningkatkan kemungkinan persalinan prematur, di mana pertumbuhan janin yang berlebihan dapat mengakibatkan komplikasi seperti trauma kelahiran, tingkat morbiditas ibu yang lebih tinggi akibat persalinan sesar, distosia bahu, dan hipoglikemia neonatal. Morbiditas neonatal pada bayi yang lahir dari wanita dengan GDM dapat mencakup kondisi seperti hiperbilirubinemia, hipokalsemia, eritema, dan sindrom gangguan pernapasan (Wang *et al.*, 2020).

Diabetes Mellitus Gestasional (GDM) adalah suatu kondisi diabetes yang timbul

selama masa kehamilan. Kehamilan menginduksi sejumlah perubahan hormon dan fisiologis yang sangat kompleks. Salah satu perubahan tersebut melibatkan peningkatan produksi beberapa sitokin, termasuk IL-6. IL-6 memiliki peran sebagai sitokin proinflamasi saat terjadi peradangan akut. Dalam situasi tersebut, IL-6 memiliki fungsi penting dalam mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan merangsang produksi berbagai sitokin lain, seperti IL-1 dan TNF-alpha. Semua ini berkontribusi pada respons peradangan yang biasanya diperlukan untuk melawan infeksi atau cedera. Dalam konteks ini, IL-6 memegang peranan utama dalam merangsang respon kekebalan tubuh dan peradangan (Gondo, 2022). IL-6 bukanlah satu-satunya sitokin yang berperan dalam regulasi respons peradangan. Ada juga sitokin antiinflamasi, seperti IL-4, yang memiliki peran penting dalam mengkontraskan aktivitas proinflamasi IL-6.

IL-4 merupakan sitokin antiinflamasi yang memiliki peran penting dalam menekan peradangan dan membantu mengatur respons kekebalan tubuh. Sitokin ini dikenal karena kemampuannya untuk merangsang produksi imunoglobulin E (IgE) oleh sel plasma, yang terlibat dalam respons alergi dan perlindungan tubuh terhadap parasit. Beberapa penelitian menyarankan bahwa IL-4 juga memiliki peran dalam mengontrol toleransi imun

selama kehamilan serta dalam mengurangi respons inflamasi (Junttila, 2018).

Sejumlah pakar gizi sedang melakukan upaya untuk menemukan potensi penggunaan tanaman alami dalam penanganan GDM, dan salah satunya adalah penelitian mengenai manfaat buah pare (Al-Musawi, 2022). Ekstrak buah pare telah ditemukan mengandung protein yang berpotensi sebagai penguat reseptor insulin, yang dapat berdampak positif pada aktivitas peptida hipoglikemik (Liu *et al.*, 2021).

Dalam konteks masalah tersebut, tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dampak pemberian ekstrak buah pare terhadap tingkat IL-6 dan IL-4 dalam kultur sel trofoblas dalam kondisi lingkungan yang hiperglikemik.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah percobaan laboratorium pada kultur sel trofoblas dengan menggunakan *Control Group Post Test Design*. Penelitian ini dilakukan pada bulan April 2023 di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. Pemberian glukosa sebagai model eksperimental GDM. Kultur sel trofoblas primer yang konfluen setelah 3 hari dikelompokkan menjadi 6 kelompok, termasuk kelompok kontrol negatif tanpa hiperglikemia, kontrol positif dengan hiperglikemia, kontrol pengobatan

1; 2; 3 dan 4 dengan pengobatan terapi ekstrak pare.

Jaringan plasenta normal diperoleh dengan persalinan sectio caesarea dengan persetujuan pasien. Plasenta ini diperoleh dari seorang pasien di sebuah rumah sakit swasta di Surabaya. Untuk sampel penelitian ini, yaitu sel trofoblas diperoleh dari plasenta sebagai epitel pengolahan membran sel yang berperan sebagai perantara antara ibu dan janin serta sebagai pemasok nutrisi dan oksigen. Setelah sampel plasenta diambil, proses tersebut kemudian dibawa ke laboratorium menggunakan media transportasi agar sel trofoblas tetap hidup. Media yang digunakan adalah *Phosphate Buffered Saline* (PBS). Kemudian dilakukan kultur sel trofoblas dan dibagi menjadi 6 kelompok. Analisis yang dilakukan pada penelitian ini yaitu menggunakan uji One Way Anova. Jika nilai $p > 0,05$ tidak ada pengaruh ekstrak pare terhadap kadar IL-6 dan IL-4 pada kultur sel trofoblas pada hiperglikemia, dan sebaliknya, jika $p < 0,05$, maka terdapat pengaruh ekstrak pare terhadap kadar IL-6 dan IL-4 pada kultur sel trofoblas pada hiperglikemia.

HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelitian didapatkan hasil bahwa dosis ekstrak buah pare memiliki pengaruh terhadap kadar IL-6 dan IL-4 pada kultur sel trofoblas suasana hiperglikemia. Pengamatan dilakukan setelah perlakuan

pemberian ekstrak buah pare pada kelompok dosis 1, 2, 3 dan 4 sebanyak 33 mM/hari selama 3 hari.

Tabel 1 Hasil Rerata Pemberian Ekstrak Buah Pare terhadap Kultur Sel Trofoblas Plasenta

Kelompok Perlakuan	N	Mean	
		IL-6	IL-4
Kontrol Negatif	5	589,40	2568,60
Glucose 33 mM	5	785,60	4187,80
G33P0,1	5	1087,20	2626,20
G33P0,2	5	543,20	2453,80
G33P0,4	5	547,00	3638,40
G33P0,8	5	1273,60	5429,60

Sumber: Data Primer, 2023

Pengaruh pemberian ekstrak buah pare dosis memiliki pengaruh yang paling besar pada kadar IL-6 yaitu pemberian dosis pemberian dosis 0,8 mg/ml yaitu 1273,60 ng/mL dan kadar IL-4 yaitu 5429,60 ng/mL.

Tabel 2 Hasil Uji Anova Pemberian Ekstrak Buah Pare Pada Kultur Sel Trofoblas Terhadap Kadar IL-6

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between	3469811	5	6939623, 4,129	,008	
Groups	5,867		173		
Within	4033280	24	1680533,		
Groups	4,000		500		
Total	7503091	29			
	9,867				

Sumber: Data Primer, 2023

Hasil nilai signifikansi (Sig.) kadar IL-6 sebesar 0,042 menunjukkan adanya tingkat signifikansi. Oleh karena itu, dengan merujuk pada dasar pengambilan keputusan dalam uji homogenitas di atas, kita dapat menyimpulkan bahwa variabilitas data terkait dengan pengaruh pemberian ekstrak

buah pare terhadap kadar IL-6 pada kultur sel trofoblas dalam kondisi hiperglikemia adalah seragam atau homogen.

Tabel 3 Hasil Uji Anova Pemberian Ekstrak Buah Pare Pada Kultur Sel Trofoblas Terhadap Kadar IL-4

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between	2405915	5	481183, ,467	2,46	,04
Groups	,467		093	2	2
Within	4691493,	24	195478,		
Groups	200		883		
Total	7097408,	29			
	667				

Sumber: Data Primer, 2023

Hasil nilai signifikansi (Sig.) kadar IL-4 sebesar 0,008 menunjukkan adanya tingkat signifikansi. Oleh karena itu, dengan merujuk pada dasar pengambilan keputusan dalam uji homogenitas di atas, kita dapat menyimpulkan bahwa variabilitas data terkait dengan pengaruh pemberian ekstrak buah pare terhadap kadar IL-4 pada kultur sel trofoblas dalam kondisi hiperglikemia adalah seragam atau homogen.

PEMBAHASAN

Hasil uji One Away ANOVA didapatkan bahwa pada kadar IL-6 dan IL-4 terdapat nilai signifikansi yaitu pada kadar IL-6 0,042 dan kadar IL-4 yaitu 0,008. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pare terhadap kadar IL-6 dan IL-4 pada kultur sel trofoblas suasana hiperglikemia. Pada kelompok dosis 0,8 mg/ml memiliki nilai tertinggi dibandingkan kelompok dosis

lainnya. Hal ini dikarenakan bahwa buah pare memiliki potensi sebagai antioksidan, antitumor, neuroprotektif, antiinflamasi dan antimikroba (Nkambo et al., 2013).

Inflamasi adalah mekanisme perlindungan alami tubuh sebagai respons terhadap kerusakan jaringan akibat trauma fisik, zat berbahaya, atau agen mikrobiologis. Sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) memiliki peran kunci dalam menginduksi resistensi insulin dan perkembangan Diabetes Mellitus Gestasional (GDM) dengan mengatur proses inflamasi yang melibatkan migrasi, diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis sel. Adanya IL-6 dalam jaringan adalah reaksi normal, namun gangguan dalam produksi dan eksposur jangka panjangnya dapat mengarah pada perkembangan peradangan yang memicu resistensi insulin dan GDM yang signifikan (Rehman et al., 2017). Peningkatan glukosa yang mempengaruhi sel-sel β pankreas dapat menyebabkan toksitas dan berkontribusi pada perkembangan diabetes. Pada individu dengan diabetes, peningkatan kadar radikal oksigen (ROS) dapat memicu pembentukan oksidan yang berlebihan, mengarah pada peningkatan glikasi non-enzimatik, produksi AGEs yang meningkat, stres oksidatif, dan sintesis diacylglycerol (DAG). Hal ini, pada gilirannya, dapat mengaktifkan protein kinase C (PKC) dan merangsang ekspresi gen pro-inflamasi,

seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan interferon-gamma (IFN- γ), yang tampaknya berdampak merugikan. Sitokin sitokin Th1 atau pro-inflamasi seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , dan IFN- γ dapat memicu reaksi inflamasi dan berhubungan dengan komplikasi kehamilan seperti aborsi berulang, persalinan prematur, ruptur ketuban, preeklamsia, dan pertumbuhan janin yang terhambat (Gondo, 2022). Peningkatan sitokin pro-inflamasi juga telah diamati pada individu dengan GDM, di mana terjadi perubahan dalam pola ekspresi sitokin yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sel-sel islet pankreas dan mengganggu keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan protektif. Inflamasi memiliki kemampuan untuk memicu perubahan dalam fungsi jaringan dan sel, dengan peran sebagai regulator, mediator, dan induk pembentukan protein seperti fibrinogen hs-CRP (protein C-reaktif dengan sensitivitas tinggi). Interleukin 4 (IL-4) adalah salah satu jenis sitokin yang khas untuk sel T-helper tipe 2 (Th2), yang memiliki kemampuan untuk menghambat efek inflamasi, mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi, dan mengurangi aktivitas enzim perusak oleh monosit. Oleh karena itu, IL-4 memiliki peran penting dalam patofisiologi GDM (Junttila, 2018). Pada kehamilan yang berlangsung normal, terjadi pergeseran kuat dalam aktivitas sel T-helper menuju profil

anti-inflamasi yang ditandai oleh sitokin Th-2. Profil ini memiliki peran protektif dalam menjaga keseimbangan antara ibu dan janin serta mendukung kelangsungan kehamilan yang normal. Namun, dalam kasus GDM, proses inflamasi yang muncul selama kehamilan dapat mengacaukan keseimbangan ini dan berpotensi memberikan risiko bagi kesehatan ibu dan janin yang dikandungnya (Dawood & Hussein, 2022).

IL-4 diproduksi dalam berbagai bentuk varian mRNA dan protein sebagai hasil proses penyambungan alternatif. IL-4 memiliki kemampuan untuk berikatan dengan berbagai jenis reseptor sel permukaan yang menyebabkan aktivasi sinyal intraseluler yang berbeda secara fungsional. Selain memainkan peran dalam menentukan pilihan perkembangan limfosit yang berbeda, IL-4 juga berkontribusi pada apa yang dikenal sebagai 'aktivasi makrofag alternatif.' IL-4 memengaruhi interaksi dengan sitokin lain dan faktor pertumbuhan, termasuk transformasi pertumbuhan beta (TGF- β), serta memiliki efek yang dapat memengaruhi sel-sel imun dan sel tumor (Richter et al., 2017).

Buah pare mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan triterpenoid (Parawansah et al., 2016). Flavonoid memiliki kemampuan untuk menginhibisi siklooksigenase, yang menghasilkan efek

anti-inflamasi, karena merupakan tahap awal dalam jalur produksi eiksanoid yang serupa dengan prostaglandin dan tromboksan yang terlibat dalam reaksi nyeri (Rahmawati et al., 2020).

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian Ekstrak Buah Pare pada Kadar IL-4 dengan Kultur Sel Trofoblas Suasana Hiperglikemia. Pemberian dosis ekstrak buah pare yang tinggi dapat menurunkan peradangan pada ibu hamil penderita diabetes mellitus atau diabetes mellitus gestasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Musawi, J. F. H. (2022). efficacy of *Momordica charantia* L. (herbal agent) in treatment of type 1 diabetes mellitus in rats in comparison to insulin (animal model). *International Journal of Health Sciences*, 6(May), 6061–6070.
<https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns3.7339>
- Dawood, A.S., & Hussein, N. (2022). Evaluation of the Role of Interleukin-4 with Doppler Studies in Pregnancy Induced Hypertension and Its relation to Fetal Outcome. *GinPolMedProject*, 3(63), 1-5.
- Gondo, H. K. (2022). Moringa oleifera decrease in IL-6, IL-17, and STAT-3 in high glucose human trophoblast cell culture. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 12(4), 86–90.
<https://doi.org/10.51847/Scc6BhYA WA>
- Junttila, I. S. (2018). Tuning the cytokine responses: An update on interleukin

- (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Frontiers in Immunology*, 9(JUN). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00888>
- Kapila, V., & Chaudhry, K. (2023). *Physiology, Placenta*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Kemenkes. (2020). *Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus*. Jakarta: Infodatin-Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Nkambo, W., Anyama, N. G., & Onogi, B. (2013). Ein vivo hypoglycemic effect of methanolic fruit extract of Momordica charantia L. *African Health Sciences*, 13(4), 933–939. <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i4.11>
- Liu, Z., Gong, J., Huang, W., Lu, F., & Dong, H. (2021). The Effect of Momordica charantia in the Treatment of Diabetes Mellitus: A Review. *Hindawi: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-14
- Oliveira, M. M. de, Andrade, K. F. de O., Lima, G. H. S., & Rocha, T. C. (2022). Metformin versus glyburide in treatment and control of gestational diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 20(3), eRW6155. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022RW6155
- Parawansah, Wahyuni, & Mahmudah, Z. (2016). Uji Efek Antipiretik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Pare (Momordica charantia L.) terhadap Mencit Jantan. *Jurnal Medula (Jurnal Ilmiah Fakultas Kedokteran Halu Oleo)*, 4(1), 309–315.
- Rahmawati, R., Widiastuti, H., & Sulistya, E. (2020). In Vitro Anti-Inflammatory Assay of Bitter Melon (Momordica charantia L.) Ethanol Extract. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 7(3), 1–4. <https://doi.org/10.33096/jffi.v7i3.655>
- Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. (2017). Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Critical ReviewsTM in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3).
- Richter, D., Moraga, I., Winkelmann, H., Birkholz, O., Wilmes, S., Schulte, M., Kraich, M., Kenneweg, H., Beutel, O., Selenschik, P., Paterok, D., Gavutis, M., Schmidt, T., Christopher Garcia, K., Muller, T. D., & Piehler, J. (2017). Ligand-induced type II interleukin-4 receptor dimers are sustained by rapid re-association within plasma membrane microcompartments. *Nature Communications*, 8(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms15976>
- Song, X., Chen, L., Zhang, S., Liu, Y., Wei, J., Wang, T., & Qin, J. (2022). Gestational Diabetes Mellitus and High Triglyceride Levels Mediate the Association between Pre-Pregnancy Overweight/Obesity and Macrosomia: A Prospective Cohort Study in Central China. *Nutrients*, 14(16). <https://doi.org/10.3390/nu14163347>
- Wang, P., Wu, C. S., Li, C. Y., Yang, C. P., & Lu, M. C. (2020). Seasonality of gestational diabetes mellitus and maternal blood glucose levels: Evidence from Taiwan. *Medicine (United States)*, 99(41). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022684>.