

# A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions

*by Widya Aligita*

---

**Submission date:** 01-Nov-2022 07:06AM (UTC-0500)

**Submission ID:** 1941345599

**File name:** document-3.pdf (299.43K)

**Word count:** 5662

**Character count:** 34427

## A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions

### Review : Interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik metformin-herbal

Ating Cicih, Widhya Aligita\*, Elis Susilawati

Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Jawa Barat  
\*Corresponding author: [widhya.aligita@bku.ac.id](mailto:widhya.aligita@bku.ac.id)

#### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. Metformin is the first-line therapy for type-2 diabetes mellitus. The combination of synthetic drugs with herbs was reported to be superior and popular compared to monotherapy. However, drug-herb interactions can have both beneficial and detrimental effects.

**Objective:** This review was aimed to identify the interactions that occur between the antidiabetic drug metformin and herbs.

**Methods:** Literature search was done through ScienceDirect, ResearchGate, Pharmaceutics, and Genes by MDPI databases using the keywords metformin, antidiabetic, herb-drug, interaction, pharmacology, combination, pharmacokinetics, and pharmacodynamics.

**Results:** The combination of metformin and such herbs as Korean ginseng (*Panax ginseng*), *Lonicera japonica*, *Houttuynia cordata*, mulberry (*Morus alba*), banana (*Musa sapientum*), *Momordica charantia*, coconut (*Cocos nucifera*), and *Scutellaria baicalensis* showed pharmacokinetic interactions in the form of increasing plasma metformin uptake mediated by MATE1 inhibition and increased OCT1, as well as hOCT2 inhibition which caused decreased metformin uptake in the kidneys. The pharmacodynamic interactions showed a direct effect, both additive and synergistic effects, in reducing blood glucose levels.

**Conclusion:** Consuming metformin with herbs shows the potential for drug interactions in terms of both pharmacokinetics and pharmacodynamics.

**Keywords:** pharmacokinetic, pharmacodynamic, herb-drug, metformin

#### Intisari

**Latar belakang:** Diabetes melitus yaitu gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Metformin merupakan lini pertama pengobatan DM tipe 2. Kombinasi obat sintetis dengan herbal telah dilaporkan menjadi lebih unggul dan populer dibandingkan pengobatan monoterapi saja. Penggunaan obat sintetis dengan herbal dapat memicu interaksi obat yang dapat memberikan efek menguntungkan ataupun merugikan.

**Tujuan:** Review ini bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara obat antidiabetes metformin dengan herbal.

**Metode:** Penelusuran pustaka melalui database *Scencedirect*, *Researchgate*, *Pharmaceutics*, dan *Genes MDPI* dengan penggunaan kata kunci seperti metformin, *antidiabetic*, *herb-drug*, *interaction*, *pharmacology*, *combination*, *pharmacokinetic*, dan *pharmacodynamic*.

**Hasil:** Kombinasi obat metformin dengan herbal seperti ginseng Korea (*Panax ginseng*), kamperfuli (*Lonicera japonica*), amis-amisan (*Houttuynia cordata*), murbei (*Morus alba*), pisang (*Musa sapientum*), pare (*Momordica charantia*), kelapa (*Cocos nucifera*), dan kopiah Cina (*Scutellaria baicalensis*) menunjukkan interaksi farmakokinetik berupa peningkatan penyerapan metformin dalam plasma yang diduga dimediasi oleh penghambatan MATE1 dan peningkatan OCT1, serta penghambatan hOCT2 yang menyebabkan penurunan penyerapan metformin di ginjal. Adapun interaksi farmakodinamiknya menunjukkan efek yang searah baik aditif maupun sinergis dalam penurunan kadar glukosa darah.

**Kesimpulan:** Konsumsi metformin dengan herbal menunjukkan adanya potensi interaksi obat baik secara farmakokinetik ataupun farmakodinamik.

**Kata kunci:** farmakokinetik, farmakodinamik, herbal-obat, metformin

## 1. Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolisme kronis dengan karakteristik hiperglikemia yang dapat mengakibatkan gangguan mikrovaskular jangka panjang, makrovaskular, dan komplikasi neuropati (Sease & Shealy, 2016; Trujillo & Haines, 2020). Sering buang air kecil, penurunan berat badan, rasa ingin makan terus menerus, dan peningkatan rasa haus merupakan gejala umum DM (Ramachandran, 2014). Berdasarkan estimasi dari 10 negara teratas dengan penderita DM pada orang dewasa (20-79 tahun), Indonesia berada di urutan ketujuh pada tahun 2019 (10,7 juta) dan 2030 (13,7 juta) serta berada di urutan ke delapan pada tahun 2045 (16,6 juta) (IDF, 2019). Menurut WHO, estimasi penderita DM sekitar 21,3 juta di tahun 2030 (Kemenkes RI, 2019).

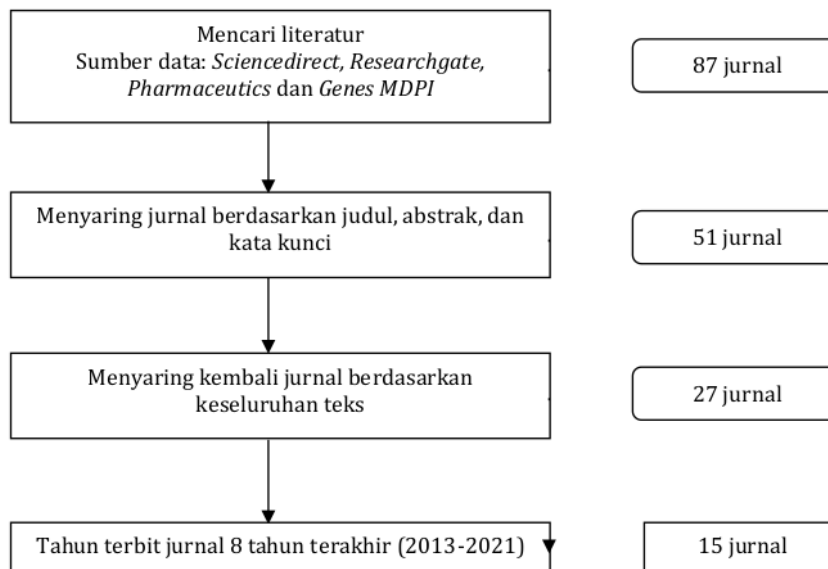
Jenis DM tipe 2 menyumbang sekitar 90% dari semua kejadian DM yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, serta defisiensi dan resistensi insulin (Cortez-Navarrete *et al.*, 2018; Nam *et al.*, 2018). Metformin merupakan obat lini pertama yang digunakan untuk terapi pengobatan (Kennedy & Masharani, 2018). Namun, memiliki efek samping utama yakni dapat menyebabkan dispepsia, diare, asidosis laktat (Perkeni, 2019) serta gangguan gastrointestinal (Dujic *et al.*, 2016).

Penggunaan tanaman herbal biasanya dianggap lebih alami dan aman tanpa adanya efek samping. Tanaman herbal telah banyak digunakan di seluruh dunia untuk mengobati penyakit, yang beberapa diantaranya telah menunjukkan efek antidiabetes yang signifikan (Abouzekry *et al.*, 2021). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kombinasi obat sintetik dengan obat herbal menjadi populer serta lebih unggul daripada pendekatan dengan monoterapi saja (Kaur *et al.*, 2020; Yoo *et al.*, 2018). Penggunaan obat yang diberikan bersama obat-obat lain, herbal, alkohol ataupun asap tembakau dapat memberikan suatu efek atau disebut interaksi obat (Raj Kapoor & Pakkir Maideen, 2018). Interaksi ini dapat memberikan efek merugikan tetapi juga dapat menguntungkan (Gupta *et al.*, 2017). *Review* ini bertujuan untuk menyajikan potensi interaksi farmakologi obat dari metformin dengan tanaman herbal.

## 2. Metode

Penelusuran sumber pustaka berupa literatur jurnal ilmiah nasional dan internasional berbahasa Inggris yang diakses dari *Scencedirect*, *Researchgate*, *Pharmaceutics*, dan *Genes MDPI*.

Pencarian dilakukan dengan kata kunci metformin, antidiabetic, herb-drug, interaction, pharmacology, combination, pharmacokinetic, dan pharmacodynamic. Setelah melakukan pengumpulan literatur dilakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi. Skrining jurnal ilmiah berdasarkan judul, abstrak, kata kunci dan isi keseluruhan teks. Kriteria inklusi jurnal ilmiah berdasarkan tahun terbitan dari tahun 2013-2021 yang membahas uji praklinis maupun uji klinis interaksi farmakokinetik serta farmakodinamik obat antidiabetes metformin dengan tanaman herbal. Kriteria eksklusi yaitu artikel termasuk *review article*. Hasil pengumpulan awal diperoleh 87 jurnal dan setelah dilakukan skrining diperoleh hasil akhir jurnal ilmiah yang relevan dengan penelitian sebanyak 15 jurnal. Jurnal ilmiah yang relevan sebanyak 15 tersebut didapatkan dari *Sciencedirect* (n=5), *Researchgate* (n=6), *Pharmaceutics* (n=3), dan *Genes MDPI* (n=1).



**Gambar 1.** Skema metode penelitian

### 3. Hasil dan pembahasan

Interaksi obat-herbal merupakan efek farmakologis atau respon klinis terhadap pemberian bersamaan produk herbal dan obat-obatan modern (Yoo *et al.*, 2018). Interaksi tersebut dapat mempengaruhi kemanjuran dan keamanan klinis melalui interaksi aditif sinergis atau antagonis antara komponen herbal dan molekul obat (Gupta *et al.*, 2017). Tujuan pengobatan tanaman herbal ini menciptakan persepsi bahwa obat berbahan alami dan bebas dari berbagai racun. Namun

nyatanya telah terbukti bahwa dalam penggunaannya dapat menghasilkan efek samping yang signifikan, terutama karena interaksi obat resep-herbal (Cusinato *et al.*, 2019).

Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi obat yang mempengaruhi proses penyerapan, distribusi (atau pengikatan protein), metabolisme, atau ekskresi. Memahami interaksi farmakokinetik dapat digunakan untuk mencegah interaksi yang berpotensi serius (Mouly *et al.*, 2017). Hubungan yang menggambarkan antara konsentrasi obat di tempat kerjanya, biasanya reseptor, dan efek obat yang sesuai disebut interaksi farmakodinamik (van den Berg *et al.*, 2017). Interaksi negatif atau merugikan cenderung mendapat perhatian lebih karena pertimbangan keamanan, sedangkan efek aditif/sinergis mungkin menghasilkan peningkatan efek farmakologis yang diinginkan (Gupta *et al.*, 2017). Interaksi obat-herbal yang sinergis dapat digunakan untuk menurunkan dosis obat dengan efek terapeutik yang sama dibandingkan saat dikonsumsi sendiri (Elango *et al.*, 2015).

Metformin merupakan agen penurun glukosa dan dengan mekanisme utamanya melalui penghambatan glukoneogenesis hati (Xiao *et al.*, 2017) dengan aktivasi adenosin monofosfat kinase (AMPK), yang menekan produksi glukosa yang distimulasi glukagon, dan meningkatkan pengambilan glukosa melalui glukosa transporter tipe 4 (GLUT4) di otot dan sel hati (Nam *et al.*, 2018). Berikut beberapa interaksi metformin dengan herbal berdasarkan penelusuran pustaka (Tabel 1).

### 3.1 Ginseng merah Korea (*Panax ginseng Meyer*)

Ginseng merah Korea (*Panax ginseng Meyer*) dan ginseng Amerika (*Panax quinquefolius L.*) merupakan dua dari spesies ginseng yang paling umum. Tanaman ini mengandung profil khas glikosida tipe *dammarane* yang disebut ginsenosides sebagai konstituen aktif farmakologis utamanya (Jovanovski *et al.*, 2021). Ginsenosides Rb2 dilaporkan meningkatkan sensitivitas insulin (Dai *et al.*, 2018), sedangkan ginsenosides Rb5 menunjukkan potensi pencegahan glukoneogenesis hati diabetes (Xiao *et al.*, 2017).

Pemberian bersama metformin dan ekstrak ginseng merah pada uji praklinik dengan tikus diabetes yang diinduksi streptozotisin menunjukkan efek aditif terhadap kadar glukosa darah puasa yang dapat dikaitkan dengan mekanisme aksi yang serupa (Nam *et al.*, 2018). Saat ini, sejumlah bukti menunjukkan bahwa ginsenosides menunjukkan efek hipoglikemik yang signifikan pada model hewan diabetes yang diinduksi dan model sel *in vitro* (Fan *et al.*, 2020). Penekanan glukoneogenesis hati oleh ginsenoside Rb3 sebagian melalui stimulasi aktivitas AMPK (Meng *et al.*, 2017). Efek metabolik insulin yang diaktifkan pada jalur pensinyalan *phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate* (PI3K) dapat memediasi peningkatan pengambilan glukosa melalui GLUT4 (Choi *et al.*, 2018) yang

akan meningkatkan penyerapan glukosa adiposit atau sel otot rangka, sehingga dengan pengobatan ekstrak ginseng dapat menurunkan glukosa darah atau kadar HbA1c (Nam *et al.*, 2018).

Hasil penelitian uji praklinik lain mengenai interaksi farmakokinetik kombinasi ini menunjukkan bahwa ekstrak ginseng merah cukup meningkatkan *ileal* OCT1 tetapi menurunkan ekspresi hati tanpa menghambat aktivitas transportasi *in vitro*. Di bagian bawah usus kecil terjadi peningkatan penyerapan metformin, akibatnya konsentrasi plasma *in vivo* metformin menjadi meningkat, tetapi menghambat eliminasi metformin pada tikus (Jin *et al.*, 2019). Banyak penelitian yang telah menunjukkan bahwa metformin merupakan substrat dari berbagai polispesifik pengangkut kation organik termasuk OCT1, OCT2, OCT3, MATE1, MATE2, OCTN1, dan PMAT. OCT1 merupakan salah satu transporter yang terlibat dalam proses distribusi obat metformin di hati dan usus (Jin *et al.*, 2019; Liang *et al.*, 2015).

**Tabel 1.** Interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik metformin-herbal

No	Tanaman herbal	Jenis interaksi	Eksperimen	Observasi	Referensi	
1	Ginseng Korea ( <i>Panax ginseng</i> )	Farmakokin etik	Tikus jantan Sprague-Dawley	Dosis berulang ekstrak 1 minggu (1,5 g/kg/hari), metformin (50 mg/kg)	OCT1 usus ↑, konsentrasi metformin dalam plasma ↑	(Jin <i>et al.</i> , 2019)
		Farmakodinamik amik	Tikus diabetes diinduksi streptozotisin	Metformin (50 mg/kg dan ekstrak (2 g/kg) selama 5 minggu	Efek aditif terhadap ↓ kadar glukosa darah puasa	(Nam <i>et al.</i> , 2018)
2	Kamperfuli ( <i>Lonicera japonica</i> Thunb)	Farmakokin etik	Tikus jantan Sprague-Dawley	Metformin (100 mg/kg) dan ekstrak (200 mg/kg), 28 hari periode pengobatan	Penghambatan MATE1, konsentrasi metformin di hati ↑, aktivitas toleransi glukosa ↑	(Han <i>et al.</i> , 2019)
3	Amis-amisan ( <i>Houttuynia cordata</i> )	Farmakokin etik	Tikus jantan Sprague-Dawley	Metformin (100 mg/kg) dan ekstrak (200 mg/kg), 28 hari periode pengobatan	OCT1 hati ↑ sehingga penyerapan metformin ↑, glukosa darah ↓ tanpa hipoglikemia	(You <i>et al.</i> , 2018)
		Farmakodinamik amik	Tikus OLETF	Metformin (100 mg/kg/hari) dan ekstrak (200 mg/kg/hari) selama 12 minggu	↑ Metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin	(J.-H. Wang <i>et al.</i> , 2017)
4	Murbei ( <i>Morus alba</i> L)	Farmakokin etik	Tikus diabetes diinduksi streptozotisin	Ekstrak 600 mg/kg selama 3 minggu, metformin 50 mg/kg	Penghambatan hOCT2 sehingga eliminasi Met ↓	(Huh <i>et al.</i> , 2020)
5	Pisang ( <i>Musa Sapientum</i> L)	Farmakokin etik	Tikus diabetes diinduksi aloksan	Jus kulit (100 mL/kg) 8 minggu, dosis tunggal metformin 350 mg/kg	↑ konsentrasi metformin dalam plasma	(Darvhekar <i>et al.</i> , 2016)

No	Tanaman herbal	Jenis interaksi	Eksperimen	Observasi	Referensi	
6	Pare ( <i>Momordica charantia</i> L)	Farmakodinamik	Tikus diabetes diinduksi aloksan	Kombinasi jus pare dan metformin dua kali sehari, 3 minggu pengobatan	Kadar glukosa darah ↓, terjadi hipoglikemia	(Prameshti <i>et al.</i> , 2019)
		Farmakodinamik	Tikus diabetes diinduksi streptozotisin	Jus pare 20 mL/kg dengan metformin dosis rendah (50 mg/kg) dan tinggi (100 mg/kg)	Efek sinergis dalam menurunkan glukosa, hipoglikemia	(Poonam <i>et al.</i> , 2013)
		Farmakodinamik	Tikus diabetes diinduksi aloksan	Ekstrak (150 mg/kg) dan metformin (7.5 mg/kg) selama 4 minggu	↓ kadar glukosa darah meningkat, ↑ kadar glikogen di hati	(Islam <i>et al.</i> , 2018)
		Farmakodinamik	Tikus diabetes diinduksi streptozotisin	Ekstrak (500 mg/kg) dan metformin (55 mg/kg) selama 28 hari	Efek sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah	(Vijaya <i>et al.</i> , 2014)
7	Kopiah Cina ( <i>Scutellaria baicalensis</i> )	Farmakodinamik	Pasien DM tipe 2 (20-75 tahun), menggunakan metformin, dan kadar glukosa puasa 110-180 mg/dL	Metformin (1,5 g/hari) 30 menit setelah makan selama 8 minggu dengan kapsul ekstrak (3,52 g/hari)	↑ toleransi glukosa, ↑ efek peradangan, tidak ada toksisitas	<sup>3</sup> (Shin <i>et al.</i> , 2020)
		Farmakodinamik	Tikus OLETF	Metformin (100 mg/5 mL/kg/hari) dan ekstrak (200 mg/5 mL/kg/hari) selama 12 minggu	Efek sinergis dalam ↓ glukosa dan kolesterol dalam serum	(Han <i>et al.</i> , 2017)
		Farmakodinamik	Tikus jantan Sprague-Dawley	Metformin (100 mg/kg) dengan ekstrak (200 mg/kg), periode pengobatan 28 hari	Penghambatan MATE1 di hati, ↑ toleransi glukosa, ↑ kadar laktat dalam plasma, tidak terdeteksi hipoglikemia	(Yim <i>et al.</i> , 2017)
8	Kelapa ( <i>Cocos nucifera</i> )	Farmakodinamik	Tikus diabetes diinduksi streptozotocin	Ekstrak (500 mg/kg) dengan metformin (22,5 mg/kg) periode 28 hari	Efek aditif terhadap ↓ kadar glukosa plasma	(Kaur <i>et al.</i> , 2020)

### 3.2 Kamperfuli (*Lonicera japonica* Thunb)

Bunga kering *Lonicera japonica* Thunb digunakan sebagai ramuan obat tradisional dimana telah dilaporkan empat senyawa baru dan dua puluh senyawa yang diketahui diisolasi dari kuncup bunganya (Liu *et al.*, 2016). Bunga *L. japonica* memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes (Han *et al.*, 2015). Kandungan polisakarida yang diekstrak dari kuncup bunga *L. japonica* telah dilaporkan menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase pada uji *in vitro* serta efek hipoglikemik pada uji *in vivo* tikus yang diinduksi streptozotisin dalam mengurangi kadar glukosa dan meredakan resistensi insulin (D. Wang *et al.*, 2017). Sebuah penelitian mengenai uji praklinik metformin dengan ekstrak etanol *L. japonica* yang dievaluasi secara *in vitro* menggunakan sel HEK-293 menunjukkan ekstrak menghambat penyerapan metformin yang dimediasi MATE1 dalam waktu 28 hari pengobatan bersama. Percobaan pada tikus secara *in vivo* menunjukkan ekstrak meningkatkan konsentrasi metformin di hati sebagai tempat target

farmakologis metformin serta peningkatan aktivitas toleransi glukosa tanpa perubahan kadar sistemik dibandingkan menggunakan metformin saja (Han *et al.*, 2019).

### 3.3 Amis-amisan (*Houttuynia cordata*)

*Houttuynia cordata* Thunb merupakan herba yang biasa digunakan sebagai pengobatan tradisional Cina yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antihiperqlikemik dan antihiperlipidemia (Patcharee *et al.*, 2017). Tanaman *H. cordata* juga dilaporkan menunjukkan efek renoprotektif (Fang & Wang, 2017). Uji praklinis penggunaan kombinasi metformin dengan *H. cordata* secara bersama-sama selama 28 hari menunjukkan aktivitas penurunan glukosa karena distribusi metformin di hati meningkat. Peningkatan penyerapan metformin melalui rOCT1 menyebabkan tingginya distribusi, sedangkan pengaturan melalui rOCT2 di ginjal menurunkan ekskresi metformin melalui ginjal dan mengakibatkan kadar metformin dalam darah menjadi lebih besar. Namun demikian, kombinasi *H. cordata* dan metformin menunjukkan tidak adanya perubahan fungsi pada hati dan ginjal serta risiko hipoglikemia (You *et al.*, 2018). Sebuah penelitian dengan menggunakan tikus OLETF (*Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty*) menunjukkan bahwa kombinasi obat sinergis meningkatkan sensitivitas insulin serta metabolisme glukosa yang berhubungan dengan pengurangan endotoksin dan stres inflamasi serta endotoksemia melalui pengaturan mikrobiota usus, khususnya bakteri akkermansia, roseburia, dan gram-negatif. Kombinasi ini juga menunjukkan peningkatan HDL serta penurunan kadar trigliserida dan kolesterol total. Oleh karena itu, kombinasi ini dapat menjadi kandidat yang lebih efisien untuk pengobatan diabetes tipe 2 dan hiperlipidemia (J.H. Wang *et al.*, 2017).

### 3.4 Murbei (*Morus alba L*)

Murbei merupakan obat tradisional Cina yang dikenal dengan efek terapeutiknya terhadap diabetes dan komplikasinya. Daun murbei memiliki komponen utama berupa alkaloid, polisakarida, dan flavon yang dilaporkan memiliki efek hipoglikemik atau penurunan kadar glukosa dan efek perlindungan terhadap kerusakan hati dan ginjal (Zhang *et al.*, 2019). Telah dilaporkan bahwa DNJ (*1-deoxynojirimycin*) pada murbei dapat mengurangi hiperglikemia postprandial tanpa efek samping yang serius terutama pada gastrointestinal seperti perut kembung (Thaipitakwong *et al.*, 2020). Ekstrak *M. alba L* dapat menurunkan tingkat eliminasi metformin sehingga mengurangi penyerapan metformin ke ginjal dengan menghambat hOCT2 yang tergantung pada konsentrasi. Pengujian ekstrak dengan sel HEK-293 saat mencapai 100 µg/mL menunjukkan penghambatan pada hOCT2. Pemberian ekstrak dengan metformin dapat mengurangi efek samping metformin yang tidak diinginkan dengan mengurangi dosis metformin yaitu dengan mengubah sifat farmakokinetik



metformin melalui pengurangan penyerapan metformin ke ginjal dengan menghambat hOCT2 tersebut (Huh *et al.*, 2020).

### 3.5 Pisang (*Musa sapientum*)

Berdasarkan laporan sebelumnya, *M. sapientum* yang merupakan keluarga *Musaceae* menunjukkan aktivitas sebagai ansiolitik, antihiperglikemik, antioksidan, dan efek amelioratif (Adegoke *et al.*, 2016; Cortez-Navarrete *et al.*, 2018; Reddy *et al.*, 2017). Jus kulit *M. sapientum* menunjukkan aktivitas dalam pengobatan gastroparesis diabetes, dan pemberian dengan metformin menunjukkan peningkatan parameter farmakokinetik yang ditandai dengan terjadinya peningkatan konsentrasi metformin dalam plasma (*Cmax*) sehingga penurunan kadar glukosa juga meningkat (Darvhekar *et al.*, 2016). Aktivitas antidiabetes ekstrak aseton kulit *M. sapientum* yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin yang dapat menurunkan kadar glukosa dan HbA1c (Murthy & Felicia, 2015).

### 3.6 Pare (*Momordica charantia* L)

*Momordica charantia* atau yang dikenal sebagai pare dilaporkan memiliki efek terhadap penurunan kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2 (Kim *et al.*, 2020). Senyawa bioaktif yang dapat memberikan efek antidiabetes pada *M. charantia* yaitu polisakarida dan saponin. Polisakarida memberikan efek dengan cara memperbaiki sel-sel pankreas yang dirusak oleh streptozotosin pada tikus sedangkan saponin mungkin terlibat dalam jalur sinyal AMPK dengan mengaktifkan fosforilasi AMPK dan mengatur metabolisme energi tubuh (Wang *et al.*, 2019). Uji praklinis dengan tikus yang diinduksi aloksan yang diberikan metformin dan *M. charantia* secara bersamaan dianggap aman sebagai terapi antidiabetik sehari sekali dan tidak terjadi interaksi obat, berbeda dengan dosis dua kali sehari yang menyebabkan penurunan kadar glukosa darah disertai hipoglikemia (Pramesthi *et al.*, 2019) dan peningkatan kadar glikogen di hati (Islam *et al.*, 2018). Penelitian pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin, menunjukkan bahwa pemberian kombinasi dapat meningkatkan penurunan kadar glukosa darah (Vijaya *et al.*, 2014) serta terjadi hipoglikemia (Poonam *et al.*, 2013).

### 3.7 Kopiah Cina (*Scutellaria baicalensis*)

*Scutellaria baicalensis* dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis sebagai antibakteri, antiinflamasi (Xia *et al.*, 2020) dan efek kuratif pada nefropati diabetik (Men *et al.*, 2021). Kandungan utama bioaktif dari akar *S. baicalensis* diantaranya *baicalin*, *wogonoside*, serta *oxyloside* (Zhang *et al.*, 2018). Sebuah penelitian uji klinis melaporkan bahwa kombinasi metformin dengan *S. baicalensis* meningkatkan resistansi glukosa dan memberikan efek pada peradangan dengan mengurangi ekspresi gen TNF pada penderita DM tipe 2. Kombinasi ini juga memperbaiki metabolisme glukosa dengan melalui modulasi mikrobiota usus serta tidak menunjukkan adanya toksisitas dilihat dari

kadar enzim hati (Shin *et al.*, 2020). Penelitian tersebut mendukung uji praklinis pada tikus dengan pengobatan 28 hari yang menunjukkan penghambatan MATE1 di hati sehingga terjadi penurunan ekskresi metformin yang menyebabkan konsentrasi metformin di hati menjadi lebih tinggi. Penelitian ini melaporkan adanya peningkatan toleransi glukosa tanpa hipoglikemia dan disertai dengan meningkatnya kadar asam laktat (Yim *et al.*, 2017). Uji praklinis lain juga melaporkan bahwa penggunaan kombinasi metformin dengan *S. baicalensis* lebih efektif dalam menurunkan glukosa dan kolesterol serum dibandingkan hanya dengan metformin saja (Han *et al.*, 2017). Adapun penelitian lain pada tikus OLETF, kombinasi pengobatan ini menunjukkan efek sinergis terhadap peningkatan sensitivitas insulin dan pengurangan kadar kolesterol total dengan ekskresi asam empedu melalui feses. Kombinasi ini mempengaruhi aktivasi CYP7A1, dan represi HMGCR di hati (Han *et al.*, 2017).

### 3.8 Kelapa (*Cocos nucifera* L)

Akar kelapa menunjukkan aktivitas analgesik, sifat sedatif, antiepilepsi, dan antibakteri, sedangkan bunga kelapa sebagai antidiabetes, antiinflamasi, serta sitoprotektif (Singla & Dubey, 2019). Air kelapa biasanya digunakan sebagai pengobatan diare pada anak, rehidrasi oral serta gastroenteritis. Air kelapa menunjukkan aktivitas untuk mencegah hipoglikemik dan stres oksidatif pada tikus yang diinduksi aloksan (da Silva *et al.*, 2015). Sebuah penelitian uji praklinik melaporkan bahwa kombinasi metformin dengan *C. nucifera* menunjukkan efek antidiabetes yang signifikan dibandingkan dengan pemberian ekstrak saja. Metformin diduga meningkatkan pengambilan glukosa dalam jaringan perifer sedangkan ekstrak *C. nucifera* memiliki efek kuratif pada kerusakan pankreas dengan cara memperbaiki dan meremajakan sel  $\beta$  pankreas serta menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (Kaur *et al.*, 2020).

## 4. Kesimpulan

Penggunaan metformin dengan beberapa herbal seperti ginseng Korea (*Panax ginseng*), kamperfuli (*Lonicera japonica*), amis-amisan (*Houttuynia cordata*), murbei (*Morus alba*), pisang (*Musa sapientum*), pare (*Momordica charantia*), kopian Cina (*Scutellaria baicalensis*), dan kelapa (*Cocos nucifera*) menunjukkan adanya interaksi obat baik secara farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik dimediasi oleh protein transporter seperti OCT1, MATE1, dan hOCT2 pada proses distribusi sedangkan interaksi farmakodinamik menunjukkan efek (aditif/sinergis) dalam menurunkan kadar glukosa darah.

### Daftar pustaka

- Abouzekry, S. S., Badawy, M. T., Ezzelarab, N. M., & Abdellatif, A. (2021). Phytotherapy for diabetes mellitus; A review of Middle Eastern and North African folk medicinal plants. *J Hermed Pharmacol*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.34172/jhp.2021.01>
- Adegoke, G. A., Onasanwo, S. A., Eyarefe, O. D., & Olaleye, S. B. (2016). Ameliorative effects of *Musa sapientum* peel extract on acetic acid-induced colitis in rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 77, 49-55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jobaz.2016.06.004>
- Choi, J., Kim, K.-J., Koh, E.-J., & Lee, B.-Y. (2018). Gelidium elegans Extract Ameliorates Type 2 Diabetes via Regulation of MAPK and PI3K/Akt Signaling. *Nutrients*, 10(1), 51. <https://doi.org/10.3390/nu10010051>
- Cortez-Navarrete, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., González-Ortiz, M., & Méndez-Del Villar, M. (2018). *Momordica charantia* Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food*, 21(7), 672-677. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0114>
- Cusinato, D. A. C., Martinez, E. Z., Cintra, M. T. C., Filgueira, G. C. O., Berretta, A. A., Lanchote, V. L., & Coelho, E. B. (2019). Evaluation of potential herbal-drug interactions of a standardized propolis extract (EPP-AF®) using an in vivo cocktail approach. *J Ethnopharmacol*, 245, 112174. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112174>
- da Silva, L. A., Pezzini, B. R., & Soares, L. (2015). Spectrophotometric Determination of The Total Flavonoid Content in *Ocimum basilicum* L. (Lamiaceae) Leaves. *Pharmacogn Mag*, 11(41), 96-101. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.149721>
- Dai, S., Hong, Y., Xu, J., Lin, Y., Si, Q., & Gu, X. (2018). Ginsenoside Rb2 promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms. *Biomed Pharmacother*, 100, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.111>
- Darvhekar, V., Tripathi, A. S., Jyotishi, S. G., Mazumder, P. M., & Shelke, P. G. (2016). Influence of *Musa sapientum* L. on Pharmacokinetic of Metformin in Diabetic Gastroparesis *Chin. J. Integr. Med*, 22, 783-788. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11655-016-2520-3>
- Dujic, T., Causevic, A., Bego, T., Malenica, M., Velija-Asimi, Z., Pearson, E. R., & Semiz, S. (2016). Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 33(4), 511-514. <https://doi.org/10.1111/dme.13040>
- Elango, H., Ponnusankar, S., & Sundaram, S. (2015). Assessment of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction of Aqueous Extract of *Cassia auriculata* L. and Metformin in Rats. *Pharmacogn Mag*, 11(Suppl 3), S423-426. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.168986>
- Fan, W., Huang, Y., Zheng, H., Li, S., Li, Z., Yuan, L., Cheng, X., He, C., & Sun, J. (2020). Ginsenosides for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Pharmacology and mechanisms. *Biomed Pharmacother*, 132, 110915. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110915>
- Fang, Y., & Wang, H.-y. (2017). Protective Effects and Underlying Mechanisms of Compound Herba *Houttuyniae* in db/db Mice. *Chinese Herbal Medicines*, 9, 381-387. [https://doi.org/10.1016/S1674-6384\(17\)60119-9](https://doi.org/10.1016/S1674-6384(17)60119-9)
- Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., & Roufogalis, B. D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology & metabolic syndrome*, 9, 59-59. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0254-9>
- Han, J. M., Kim, M. H., Choi, Y. Y., Lee, H., Hong, J., & Yang, W. M. (2015). Effects of *Lonicera japonica* Thunb. on Type 2 Diabetes via PPAR- $\gamma$  Activation in Rats. *Phytother Res*, 29(10), 1616-1621. <https://doi.org/10.1002/ptr.5413>
- Han, K., Bose, S., Wang, J. H., Lim, S. K., Chin, Y. W., Kim, Y. M., Choi, H. S., & Kim, H. (2017). In vivo therapeutic effect of combination treatment with metformin and *Scutellaria baicalensis* on

- maintaining bile acid homeostasis. *PLoS One*, 12(9), e0182467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182467>
- Han, S. Y., Chae, H. S., You, B. H., Chin, Y. W., Kim, H., Choi, H. S., & Choi, Y. H. (2019). Lonicera japonica extract increases metformin distribution in the liver without change of systemic exposed metformin in rats. *J Ethnopharmacol*, 238, 111892. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111892>
- Huh, H. W., Na, Y.-G., Bang, K.-H., Kim, S.-J., Kim, M., Kim, K.-T., Kang, J.-S., Kim, Y.-H., Baek, J.-S., Lee, H.-K., & Cho, C.-W. (2020). Extended Intake of Mulberry Leaf Extract Delayed Metformin Elimination via Inhibiting the Organic Cation Transporter 2. *Pharmaceutics*, 12(1), 49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010049>
- IDF. (2019). *IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019* Ninth ed., International Diabetes Federation
- Islam, M., Islam, M. S., Zannah, S., Sadik, M., & Rashid, M. (2018). Momordica charantia (Bitter melon) in Combination with Metformin Potentiates Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 21, 109. <https://doi.org/10.3329/bpj.v21i2.37921>
- Jin, S., Lee, S., Jeon, J. H., Kim, H., Choi, M. K., & Song, I. S. (2019). Enhanced Intestinal Permeability and Plasma Concentration of Metformin in Rats by the Repeated Administration of Red Ginseng Extract. *Pharmaceutics*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040189>
- Jovanovski, E., Smircic-Duvnjak, L., Komishon, A., Au-Yeung, F. R., Sievenpiper, J. L., Zurbau, A., Jenkins, A. L., Sung, M.-K., Josse, R., Li, D., & Vuksan, V. (2021). Effect of coadministration of enriched Korean Red Ginseng (Panax ginseng) and American ginseng (Panax quinquefolius L) on cardiometabolic outcomes in type-2 diabetes: A randomized controlled trial. *Journal of ginseng research*, 45(5), 546-554. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.11.005>
- Kaur, G., Sankrityayan, H., Dixit, D., & Jadhav, P. (2020). Cocos nucifera and metformin combination for modulation of diabetic symptoms in streptozotocin induced diabetic rats. *J Ayurveda Integre Med*, 11(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.02.006>
- Kemenkes RI. (2019). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian pada Diabetes Melitus* Jakarta: Kemenkes RI
- Kennedy, M. S. N., & Masharani, U. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology* Fourteenth ed., New York: McGraw-Hill Education.760
- Kim, S. K., Jung, J., Jung, J. H., Yoon, N., Kang, S. S., Roh, G. S., & Hahm, J. R. (2020). Hypoglycemic efficacy and safety of Momordica charantia (bitter melon) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Complement Ther Med*, 52, 102524. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102524>
- Liang, X., Chien, H. C., Yee, S. W., Giacomini, M. M., Chen, E. C., Piao, M., Hao, J., Twelves, J., Lepist, E. I., Ray, A. S., & Giacomini, K. M. (2015). Metformin Is a Substrate and Inhibitor of the Human Thiamine Transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm*, 12(12), 4301-4310. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501>
- Liu, Z., Cheng, Z., He, Q., Lin, B., Gao, P., Li, L., Liu, Q., & Song, S. (2016). Secondary metabolites from the flower buds of Lonicera japonica and their in vitro anti-diabetic activities. *Fitoterapia*, 110, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.02.011>
- Men, L.-H., Pi, Z.-F., Hu, M.-X., Liu, S., Liu, Z.-Q., Song, F.-R., Chen, X., & Liu, Z.-Y. (2021). Serum Metabolomics Coupled with Network Pharmacology Strategy to Explore Therapeutic Effects of Scutellaria Baicalensis Georgi on Diabetic Nephropathy. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 49(1), e21001-e21013. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1872-2040\(20\)60075-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1872-2040(20)60075-5)
- Meng, F., Su, X., Li, W., & Zheng, Y. (2017). Ginsenoside Rb3 strengthens the hypoglycemic effect through AMPK for inhibition of hepatic gluconeogenesis. *Exp Ther Med*, 13(5), 2551-2557. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4280>

- Mouly, S., Lloret-Linares, C., Sellier, P. O., Sene, D., & Bergmann, J. F. (2017). Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res*, *118*, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.038>
- Murthy, S. S. N., & Felicia, C. (2015). Antidiabetic Activity of *Musa sapientum* Fruit Peel on STZ Induced Diabetic Rats. *Int J Pharm Bio Sci* *6*(1), 537-543.
- Nam, S. J., Han, Y. J., Lee, W., Kang, B., Choi, M. K., Han, Y. H., & Song, I. S. (2018). Effect of Red Ginseng Extract on the Pharmacokinetics and Efficacy of Metformin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmaceutics*, *10*(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030080>
- Patcharee, P., Wilawan, P., & Chusri, T. (2017). Anti-hyperglycemic and Anti-hyperlipidemic Effects of Extract from *Houttuynia cordata* Thumb. in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacognosy Journal*, *9*(3). /files/PJ-9-3/10.5530pj.2017.3.65
- Perkeni. (2019). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019* Perkumpulan Endokrinol. Indonesia.1-117
- Poonam, T., Prem Prakash, G., & Vijay Kumar, L. (2013). Interaction of *Momordica Charantia* with Metformin in Diabetic Rats. *Am. J. Pharmacol. Toxicol* *8*, 102-106. <https://doi.org/https://doi.org/10.3844/ajptsp.2013.102.106>
- Pramesthi, A., Ardana, M., & Indriyanti, N. (2019). Drug-Herb Interaction between Metformin and *Momordica charantia* in Diabetic Mice. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, *3*, 81. <https://doi.org/10.21705/mcbs.v3i2.47>
- Raj Kapoor, B., & Pakkir Maideen, N. M. (2018). Pharmacologically relevant drug interactions of sulfonylurea antidiabetics with common herbs. *Journal of HerbMed Pharmacology*, *7*. <https://doi.org/10.15171/jhp.2018.32>
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, *140*(5), 579-581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579136>
- Reddy, A. J., Dubey, A. K., Handu, S., Sachin, M., Mediratta, P. K., & Mushtaq, Q. A. (2017). Effects of *Musa sapientum* stem extract on experimental models of anxiety. *Avicenna journal of phytomedicine*, *7*(6), 495-501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299432>
- Sease, J., & Shealy, K. (2016). *Pharmacotherapy Principles & Practice* Fourth ed., New York: McGraw-Hill Education Companies.651
- Shin, N. R., Gu, N., Choi, H. S., & Kim, H. (2020). Combined effects of *Scutellaria baicalensis* with metformin on glucose tolerance of patients with type 2 diabetes via gut microbiota modulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *318*(1), E52-e61. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00221.2019>
- Singla, R. K., & Dubey, A. K. (2019). Phytochemical Profiling, GC-MS Analysis and  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Potential of Ethanolic Extract of *Cocos nucifera* Linn. Endocarp. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, *19*(4), 419-442. <https://doi.org/10.2174/1871530319666181128100206>
- Thaipitakwong, T., Supasyndh, O., Rasmi, Y., & Aramwit, P. (2020). A randomized controlled study of dose-finding, efficacy, and safety of mulberry leaves on glycemic profiles in obese persons with borderline diabetes. *Complement Ther Med*, *49*, 102292. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102292>
- Trujillo, J., & Haines, S. (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* 11 ed., New York: Mc Graw-Hill.3573
- van den Berg, J. P., Vereecke, H. E., Proost, J. H., Eleveld, D. J., Wietasch, J. K., Absalom, A. R., & Struys, M. M. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *Br J Anaesth*, *118*(1), 44-57. <https://doi.org/10.1093/bja/aew312>
- Vijaya, K., Sunitha, S., Khan, P. A. H., Sandhya, P., Sujatha, D., & Reddy, G. G. (2014). Synergistic Antihyperglycemic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Effects of *Momordica Charantia* and Metformin in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *World J. Pharm. Res*, *3*, 1890-1901.

- Wang, D., Zhao, X., & Liu, Y. (2017). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from flower buds of *Lonicera japonica* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Biol Macromol*, *102*, 396-404. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.056>
- Wang, J.-H., Bose, S., Lim, S.-K., Ansari, A., Chin, Y.-W., Choi, H. S., & Kim, H. (2017). Houttuynia cordata Facilitates Metformin on Ameliorating Insulin Resistance Associated with Gut Microbiota Alteration in OLETF Rats. *Genes*, *8*(10), 239. <https://doi.org/10.3390/genes8100239>
- Wang, Q., Wu, X., Shi, F., & Liu, Y. (2019). Comparison of antidiabetic effects of saponins and polysaccharides from *Momordica charantia* L. in STZ-induced type 2 diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *109*, 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.098>
- Xia, Y.-T., Chan, G. K.-L., Wang, H.-Y., Dong, T. T.-X., Duan, R., Hu, W.-H., Qin, Q.-W., Wang, W.-X., & Tsim, K. W.-K. (2020). The anti-bacterial effects of aerial parts of *Scutellaria baicalensis* [21\_Publication in refereed journal]. *Potential application as an additive in aquaculture feedings*, *526*. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735418>
- Xiao, N., Lou, M. D., Lu, Y. T., Yang, L. L., Liu, Q., Liu, B., Qi, L. W., & Li, P. (2017). Ginsenoside Rg5 attenuates hepatic glucagon response via suppression of succinate-associated HIF-1 $\alpha$  induction in HFD-fed mice. *Diabetologia*, *60*(6), 1084-1093. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4238-y>
- Yim, S., You, B. H., Chae, H. S., Chin, Y. W., Kim, H., Choi, H. S., & Choi, Y. H. (2017). Multidrug and toxin extrusion protein 1-mediated interaction of metformin and *Scutellariae radix* in rats. *Xenobiotica*, *47*(11), 998-1007. <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1257836>
- Yoo, J. H., Yim, S. V., & Lee, B. C. (2018). Study of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction of Bojungikki-Tang with Aspirin in Healthy Subjects and Ischemic Stroke Patients. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2018/9727240>
- You, B. H., Chin, Y. W., Kim, H., Choi, H. S., & Choi, Y. H. (2018). Houttuynia cordata extract increased systemic exposure and liver concentrations of metformin through OCTs and MATEs in rats. *Phytother Res*, *32*(6), 1004-1013. <https://doi.org/10.1002/ptr.6036>
- Zhang, L., Su, S., Zhu, Y., Guo, J., Guo, S., Qian, D., Ouyang, Z., & Duan, J. A. (2019). Mulberry leaf active components alleviate type 2 diabetes and its liver and kidney injury in db/db mice through insulin receptor and TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, *112*, 108675. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108675>
- Zhang, X. J., Liu, S., Xing, J. P., Liu, Z. Q., & Song, F. R. (2018). Effect of type 2 diabetes mellitus on flavonoid pharmacokinetics and tissue distribution after oral administration of *Radix Scutellaria* extract in rats. *Chin J Nat Med*, *16*(6), 418-427. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(18\)30075-x](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(18)30075-x)

# A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions

## ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

18%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://repository.bku.ac.id">repository.bku.ac.id</a> Internet Source	15%
2	Submitted to Universitas Jambi Student Paper	4%
3	Vafa Baradaran Rahimi, Vahid Reza Askari, Hossein Hosseinzadeh. " Promising influences of and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: A review ", Phytotherapy Research, 2021 Publication	1%

Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On

# A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions

---

## GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/0**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---

PAGE 7

---

PAGE 8

---

PAGE 9

---

PAGE 10

---

PAGE 11

---

PAGE 12

---

PAGE 13

---