

**UJI EFEK INFUSA DAUN KEJI BELING
(*Clerodendron calamitosum* L.) TERHADAP PENURUNAN
KADAR GLUKOSA DARAH KELINCI JANTAN**

SKRIPSI



Oleh :

**DWI SETYANINGSIH
K 100040050**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit yang menjadi masalah pada kesehatan masyarakat. Oleh karena itu, diabetes melitus tercantum dalam urutan keempat prioritas penelitian nasional untuk penyakit degeneratif setelah penyakit kardiovaskuler, serebrovaskuler, dan geriatri (Rimbawan, 2004). Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit degeneratif atau penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa datang (Suyono, 1996).

Diabetes melitus sering disebut *the great imitator*, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Gejalanya sangat bervariasi. Diabetes melitus dapat timbul secara perlahan-lahan sehingga pasien tidak menyadari akan adanya perubahan seperti minum yang menjadi lebih banyak, buang air kecil lebih sering ataupun berat badan yang menurun (Waspadji, 1996).

Pengobatan penyakit diabetes biasanya berlangsung lama dan bahkan seumur hidup. Untuk itu diperlukan alternatif pengobatan yang *back to nature*. Salah satunya adalah menggunakan tanaman obat. Mekanisme kerjanya mungkin tidak diketahui secara pasti, namun dapat diperkirakan bahwa efeknya dalam menurunkan kadar gula darah mungkin sama seperti obat-obat hipoglikemik oral (Widowati dkk., 1997).

Salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional adalah keji beling (*Clerodendron calamitosum* L.). Tanaman tersebut juga digunakan secara empiris sebagai obat antidiabetes. Daun keji beling mempunyai kandungan polifenol, saponin, alkaloid, kalium dan kalsium. Selain itu juga ditemukan kumarin, flavonoid dan sterol (Sudarsono dkk., 2002). Penelitian yang telah dilakukan diantaranya, menurut Murwoto (1981) secara *in vitro*, infus daun keji beling terbukti dapat melarutkan batu saluran kemih. Sementara uji menghambat pembentukan batu kandung kemih buatan pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak daun keji beling dosis 16,5 mg/kg dapat mencegah pembentukan batu kandung kemih buatan (Wahjoedi, 1992). Penelitian lain menunjukkan, daun keji beling juga berkhasiat atau berefek diuretik (Sarjono, 1989). Untuk membuktikan kebenaran penggunaan daun keji beling sebagai antidiabetes, maka perlu dilakukan penelitian ilmiah tentang khasiat dari daun keji beling.

Hasil penelitian daun keji beling (*Clerodendron calamitosum* L.) ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pemakaian tanaman obat tradisional untuk pengobatan diabetes melitus pada khususnya dan pengembangan tanaman obat tradisional pada umumnya.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan suatu masalah apakah infusa daun keji beling (*Clerodendron calamitosum* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah kelinci jantan lokal yang dibebani glukosa?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan infusa daun keji beling (*Clerodendron calamitosum* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah kelinci jantan lokal yang dibebani glukosa.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Keji Beling (*Clerodendron calamitosum* L.)

- a. Sinonim : *Sericocalyx crispus* L., *Srobilanthes crispus* B.L.
- b. Sistematika Tanaman Keji Beling (*Clerodendron calamitosum* L.)

Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Bangsa : Solanales
 Suku : Verbenaceae
 Marga : Clerodendron
 Jenis : *Clerodendron calamitosum* L.

(Van Steenis, 1997)

c. Morfologi Tumbuhan

Tanaman keji beling tumbuh tegak dengan tinggi 0,5 m sampai 1 m. Daun berhadapan, bertangkai pendek, helai daun berbentuk lanset melonjong atau hampir jorong, pinggir daun bergerigi, panjang helai daun 9 cm sampai 18 cm, lebar helai daun 3 cm sampai 8 cm, kedua permukaannya kasar. Perbungaan tersusun dalam bulir padat, gagang bunga lebih panjang dari kelopak, kelopak tertutup dengan rambut-rambut pendek, mahkota berbentuk corong, terbagi 5,

panjang 1,5 cm sampai 2 cm, berambut, berwarna kuning, benang sari 4. Buah berbentuk gelondong, mengandung 2 sampai 4 biji (Prawirosujanto, 1977).

d. **Budidaya**

Tanaman keji beling tumbuh pada ketinggian 50-1200 m dpl dan tumbuh baik pada tanah liat. Tumbuh liar di hutan, di kiri kanan sungai dan tebing. Keji beling biasanya ditanam sebagai tanaman hias atau tanaman yang berkhasiat obat. Tumbuhan ini diperbanyak dengan stek batang atau cabang yang cukup tua. Panjang ukuran stek 20 - 25 cm. Stek ditanam sedalam 6-8 cm. Pemanenan dilakukan dengan memangkas tanaman bagian pucuk sepanjang 20-30 cm. Cabang pucuk dan daun dapat langsung dijemur selama 2-3 hari (Sudarsono dkk., 2002).

e. **Kandungan kimia**

Daun keji beling mempunyai kandungan polifenol, saponin, alkaloid, kalium dan kalsium. Selain itu juga ditemukan kumarin, flavonoid, iridoid, triterpen, dan sterol (Sudarsono dkk., 2002).

f. **Kegunaan di masyarakat**

Daun keji beling digunakan sebagai obat batu saluran kencing, batu kandung empedu, kencing kurang lancar, wasir, sembelit, dan kencing manis (diabetes melitus) (Dalimartha, 2004).

2. Diabetes melitus

a. Pengertian Diabetes melitus

Diabetes melitus, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang khususnya menyangkut metabolisme glukosa di dalam tubuh (Tjay & Rahardja, 2002). Diabetes melitus merupakan penyakit terpenting

yang melibatkan endokrin pankreas. Manifestasi utamanya meliputi gangguan metabolisme hiperglikemia (Katzung, 1997).

Pada diabetes, glukosa menumpuk dalam aliran darah, terutama setelah makan. Bila beban glukosa diberikan pada seorang penderita diabetes, glukosa plasma meningkat lebih tinggi dan kembali ke nilai normal lebih lambat daripada yang terjadi pada orang normal (Ganong, 2003).

Penyakit diabetes melitus ditandai gejala 3P, yaitu poliuria (banyak berkemih), polidipsia (banyak minum), polifagi (banyak makan) (Tjay dan Rahardja, 2002). Gejala lain yang biasanya di diagnosis sebagai diabetes melitus adalah keluhan kelainan kulit (gatal), bisul-bisul, kelainan ginekologis (keputihan), kesemutan, kelemahan tubuh, luka atau bisul yang tidak sembuh-sembuh, infeksi saluran kemih (Waspadji, 1996).

Berikut ini individu yang termasuk kelompok dengan risiko tinggi (*high risk group*) menderita penyakit diabetes melitus :

- 1) Kelompok usia dewasa tua (>45 tahun)
- 2) Kegemukan {BB[kg] > 120 % BB ideal atau IMT > 27 [kg/m²]}
- 3) Dalam keluarga ada yang menderita DM
- 4) Menderita DM sewaktu hamil
- 5) Ibu yang melahirkan bayi dengan berat badan > 4000 g
- 6) Tekanan darah tinggi (> 140/90 mm Hg)
- 7) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan atau Trigliserida >250 mg/dl (Bishop *et al.*, 2005).

b. Tipe-tipe Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah. Menurut anjuran PERKENI yang sesuai dengan anjuran ADA 1997, DM bisa diklasifikasikan secara etiologi menjadi diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes dalam kehamilan, dan diabetes tipe lain (Widijanti & Theodore, 2007).

1) Diabetes Melitus Tipe I

Diabetes melitus tipe I adalah penyakit hiperglikemia akibat ketiadaan absolut insulin. Penyakit ini disebut diabetes melitus dependen insulin (DMDI). Pengidap penyakit ini harus mendapat insulin pengganti. Diabetes tipe I biasanya dijumpai pada orang yang tidak gemuk berusia kurang dari 30 tahun, dengan perbandingan laki-laki sedikit lebih banyak daripada wanita. Karena insidens diabetes tipe I memuncak pada usia remaja dini, maka dahulu bentuk ini disebut sebagai *diabetes juvenilis*. Namun, diabetes tipe I dapat timbul pada segala usia.

2) Diabetes Melitus Tipe II

Diabetes melitus tipe II adalah penyakit hiperglikemia akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes melitus tipe II dianggap sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Diabetes melitus tipe II biasanya timbul pada orang yang berusia lebih dari 30 tahun, dan dahulu disebut sebagai diabetes awitan dewasa. Pasien wanita lebih banyak dari pada pria.

3) Diabetes Gestasional

Diabetes ini terjadi pada wanita hamil yang sebelumnya tidak mengidap diabetes. Sekitar 50% wanita pengidap kelainan ini akan kembali ke status nondiabetes setelah kehamilan berakhir. Namun, resiko mengalami diabetes tipe II setelah melahirkan lebih besar dibanding keadaan normal (Corwin, 2000).

4) Diabetes Tipe Lain

Diabetes yang berkaitan dengan kondisi atau sindroma lain yaitu penyakit pankreas, hormonal, terinduksi obat atau bahan kimia, antibodi-antibodi reseptor insulin, dan sindroma genetik tertentu dari tipe lain (Speicher *et al.*, 1996)

c. Terapi Diabetes melitus

Tujuan utama dari pengobatan diabetes melitus adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal. Namun, kadar gula darah yang benar-benar normal sulit untuk dipertahankan (Soegondo, 2007).

Tindakan umum terapi diabetes adalah :

- 1) Diet.
- 2) Olah raga.
- 3) Berhenti merokok karena nikotin dapat mempengaruhi secara buruk penyerapan glukosa oleh sel (Tjay & Rahardja, 2002).

Terapi Diabetes Melitus yang digunakan adalah :

1). Insulin

Insulin meningkatkan penyimpanan lemak maupun glukosa di dalam sel sasaran khusus serta mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi metabolisme

berbagai jenis jaringan. Setelah insulin memasuki sirkulasi, maka insulin akan diambil oleh reseptor khusus yang telah ditentukan pada membran kebanyakan jaringan. Tetapi reaksi biologi yang disebabkan oleh kompleks reseptor-insulin hanya dapat diidentifikasi pada beberapa jaringan sasaran misalnya hati, otot, dan jaringan lemak (Katzung, 2002).

2). Obat Hipoglikemik Oral

a) Sulfonilurea

Obat golongan ini sudah dipakai pada pengelolaan diabetes sejak tahun 1957. Berbagai macam obat golongan ini umumnya mempunyai sifat farmakologis yang serupa, demikian juga efek klinis dan mekanisme kerjanya. Ada beberapa informasi baru mengenai obat golongan ini, terutama mengenai efek farmakologis pada pemakaian jangka lama dan pemakaiannya secara kombinasi dengan insulin (Suyono, 1996).

Mekanisme kerja sulfonilurea adalah merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas, mengurangi kadar glukagon dalam serum, dan meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor. Dalam grup obat ini, insidens efek sampingnya paling tinggi, menyebabkan hiponatremia, hipoglikemia, dan jika diberikan bersama dengan alkohol timbul reaksi disulfiram, dan hipotensi (Mycek *et al.*, 2001). Beberapa golongan sulfonilurea adalah tolbutamida, klorpropamida, tolazomida (Tolinase), glibenklamida, glikazida, glipizida dan glikidon (Tjay & Rahardja, 2002).

b) Biguanid

Berbeda dengan sulfonilurea, obat-obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Zat ini

juga menekan nafsu makan (efek anoreksia) hingga berat badan tidak meningkat, sehingga layak diberikan pada penderita yang *overweight*. Penderita ini biasanya mengalami resistensi insulin, sehingga sulfonilurea kurang efektif (Tjay & Rahardja, 2002).

Mekanisme kerja obat ini adalah stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer, dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari saluran pencernaan, pengurangan kadar glukagon plasma, dan meningkatkan peningkatan insulin pada reseptor insulin (Katzung, 1997).

Efek samping yang paling sering terjadi pada penggunaan obat ini berupa gangguan lambung-usus (mual, anorexia, sakit perut, diare), tetapi umumnya bersifat sementara. Gangguan yang lebih serius adalah asidosis asam laktat dan angiopati luas, terutama pada manula dan insufisiensi hati atau ginjal. Saat ini dari golongan ini yang masih dipakai adalah metformin. Metformin mungkin digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan sulfonilurea. Metformin bekerja terutama dengan jalan mengurangi pengeluaran glukosa hati, sebagian besar dengan menghambat glukoneogenesis. Efek yang sangat penting adalah kemampuannya untuk mengurangi hiperlipidemia (Mycek *et al.*, 2001).

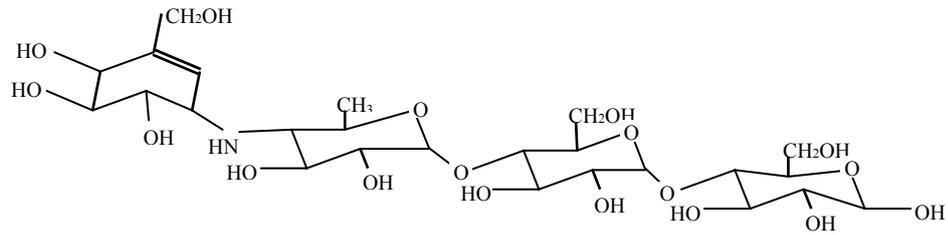
c) Glukosidase α -inhibitors (Akarbose)

Obat-obat ini termasuk kelompok obat baru, yang berdasarkan persaingan inhibisi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian di-polisakarida \rightarrow monosakarida dihambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang

cepat, lebih rendah dan merata, sehingga memuncaknya kadar gula darah dihindarkan (Tjay & Rahardja, 2002).

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial (Waspadji, 1996). Baru-baru ini, akarbose telah disetujui pemakaiannya peroral sebagai obat aktif pada pengobatan penderita NIDDM dan sebagai tambahan yang memungkinkan dengan insulin pada IDDM. Tidak seperti obat hipoglikemik oral lainnya, akarbose tidak merangsang pelepasan insulin dari pankreas ataupun meningkatkan kerja insulin di jaringan perifer. Jadi, akarbose tidak menyebabkan hipoglikemia. Obat ini dapat digunakan sebagai monoterapi pada penderita yang dikontrol dengan diet atau kombinasi dengan obat hipoglikemik oral, atau dengan insulin. Absorbsinya sangat sedikit dan efek samping utama adalah perut kembung, diare, dan kram abdominal (Mycek *et al.*, 2001).

Salah satu produk dari akarbose yang digunakan adalah Glucobay. Keuntungan terapi dengan Glucobay adalah meniadakan puncak-puncak gula darah puasa, meratakan profil gula darah diurnal, tanpa hipoglikemia pada terapi tunggal, tanpa hiperinsulinemia, tidak mengganggu kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*), menurunkan kadar trigliserida, tidak meningkatkan berat badan, tanpa resiko asidosis laktat. Obat akarbose selain dapat digunakan sebagai obat pilihan pertama (*first-line*) pada penderita diabetes melitus, sangat bermanfaat sebagai obat kombinasi pada penderita yang gagal sekunder dengan sulfonilurea (Sampeliling *et al.*, 1996).



Gambar 1. Struktur Acarbose (Katzung, 2002).

d) Tiazolidinedion

Tiazolidinedion merupakan suatu golongan obat antidiabetes oral yang baru-baru ini dikenalkan yang meningkatkan sensitivitas insulin terhadap jaringan sasaran (Katzung, 2002). Golongan obat ini baru mulai dicoba salah satunya diantaranya adalah Troglitazone (Waspadji, 1996).

e) Golongan Meglitinida

Kelompok obat ini bekerja menurut suatu mekanisme khusus, yakni mencetuskan pelepasan insulin dari pankreas segera sesudah makan. Meglitinida harus di minum tepat sebelum makan dan karena resorpsinya cepat, maka akan mencapai kadar darah puncak dalam 1 jam. Insulin yang dilepaskan menurunkan glukosa darah secukupnya. Ekskresinya juga cepat sekali, dalam waktu 1 jam sudah dikeluarkan dari tubuh. Obat yang termasuk dari golongan ini adalah repaglinida (Novonorm) (Tjay dan Raharja, 2002).

3. Uji Toleransi Glukosa

Tersedia empat macam metode yang berlainan untuk penentuan glukosa :

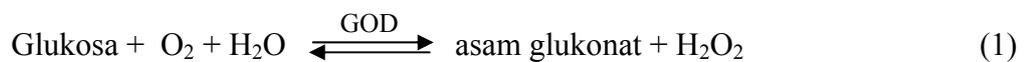
a) Metode Kondensasi Gugus Amin

Prinsip: aldosa dikondensasi dengan orto toluidin dalam suasana asam dan menghasilkan larutan berwarna hijau setelah dipanaskan. Kadar glukosa dapat

ditentukan sesuai dengan intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri.

b) Metode Enzimatik

Glukosa dapat ditentukan secara enzimatik, misalnya dengan penambahan enzim glukosa oksidase (GOD). Dengan adanya oksigen atau udara, glukosa dioksidasi oleh enzim menjadi asam glukonat disertai pembentukan H_2O_2 . Dengan adanya enzim peroksidase (POD), H_2O_2 akan bereaksi dengan 4-aminoantipyrine dan 2,4-dichlorophenol dan menghasilkan antipyrilquinonimin, yakni suatu zat warna merah. Kadar glukosa darah ditentukan berdasarkan intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri. Prinsip reaksi menurut persamaan berikut :



c) Metode Reduksi

Prinsip: Kadar glukosa darah ditentukan secara reduksi dengan menggunakan suatu oksidan ferisianida yang direduksi menjadi ferisianida oleh glukosa dalam suasana basa dengan pemanasan. Kemudian kelebihan garam feri dititrasi secara iodometri.

d) Metode Pemisahan Glukosa

Glukosa dipisahkan dalam keadaan panas dengan antron atau timol dalam suasana asam sulfat pekat. Glukosa juga dapat dipisahkan secara kromatografi, tetapi pemisahan glukosa ini jarang dilakukan (Widowati dkk., 1997).

4. Infundasi

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C Selama 15 menit (Anonim, 1979). Infundasi merupakan proses penyarian yang umumnya digunakan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan kapang. Oleh sebab itu sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (Hargono, 1986).

Air dipertimbangkan sebagai penyari karena murah dan mudah diperoleh, stabil, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, tidak beracun, alamiah. Namun, penggunaan air sebagai penyari mempunyai kerugian diantaranya tidak selektif, sari dapat ditumbuhi kapang dan kuman serta cepat rusak, untuk pengeringan diperlukan waktu lama (Hargono, 1986).

E. Keterangan Empiris

Berdasarkan pengalaman di masyarakat daun keji beling (*Clerodendron calamitosum* L.) digunakan sebagai obat antidiabetes. Dalam penelitian ini diharapkan infusa daun keji beling dapat menurunkan kadar glukosa darah kelinci jantan lokal yang dibebani glukosa.