

**UJI EFEK PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH EKSTRAK  
HEKSANA DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.)  
PADA KELINCI JANTAN YANG DIBEBANI GLUKOSA**

**SKRIPSI**



Oleh :

**RINDI RISKASARI ASTITI  
K 100040106**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2008**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Soegondo, dkk., 2005). Diabetes melitus sering disebut sebagai *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 (Anonim, 1996).

Dalam penanggulangan diabetes, obat hanya merupakan pelengkap dari diet. Obat perlu diberikan bila pengaturan diet secara maksimal tidak berkhasiat mengendalikan kadar gula darah. Obat diabetes oral mungkin berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin atau yang tidak menggunakan suntikan insulin. Sementara penggunaannya harus dipahami, agar ada kesesuaian akan ketetapan dosis dengan indikasinya, tanpa menimbulkan hipoglikemia. Karena obat antidiabetes oral kebanyakan memberikan efek samping yang tidak diinginkan, maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes melitus yang relatif aman (Agoes, 1991).

Obat tradisional merupakan salah satu warisan budaya bangsa yang perlu digali, diteliti, dan dikembangkan agar dapat dimanfaatkan secara maksimal untuk peningkatan pelayanan kesehatan. Agar peranan pengobatan tradisional lebih dapat ditingkatkan, perlu didorong upaya pengenalan, penelitian, pengujian, dan pengembangan khasiat dan keamanan suatu tumbuhan berkhasiat obat. Untuk itu, harus dilakukan uji klinis untuk meningkatkan peran pengobatan tradisional warisan nenek moyang sehingga dapat memberikan sumbangan untuk bangsa dan untuk dunia (Wijayakusuma, 2000).

Banyak obat tradisional yang telah digunakan sejak zaman dahulu, salah satunya adalah tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). Hal ini dibuktikan dengan penelitian bahwa infusa daun belimbing wuluh menunjukkan efek hipoglikemik terhadap tikus putih jantan yang diinduksi dengan aloksan (Damayanti, 1995). Untuk lebih memberikan bukti ilmiah dari penelitian tersebut, maka dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap efek penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak daun belimbing wuluh dengan tingkat kepolaran yang berbeda. Pada sediaan infusa, senyawa yang tersari adalah yang bersifat sangat polar. Untuk mengetahui peranan senyawa non polar dalam daun belimbing wuluh terhadap efek penurunan kadar glukosa darah maka dilakukan penelitian terhadap efek penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak heksana daun belimbing wuluh. Penggunaan penyari heksana diharapkan agar kandungan zat aktif pada daun belimbing wuluh yang bersifat non polar akan terbawa masuk kedalam ekstrak heksana, dengan demikian akan diperoleh senyawa kimia yang bersifat non polar yang mempunyai aktifitas farmakologi sebagai antidiabetes. Senyawa kimia yang bersifat non polar yang diduga dapat berpotensi untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah pektin, kumarin, dan flavonoid polimetil (Trease dan Evans, 2002).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka akan dilakukan penelitian dengan judul “ Uji Efek Penurunan Kadar glukosa Darah Ekstrak Heksana Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Pada Kelinci Jantan Yang Dibeberi Glukosa ”.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dibuat rumusan masalah yaitu : Apakah ekstrak heksana daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) mempunyai efek penurunan kadar glukosa darah pada kelinci jantan yang dibebani glukosa?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui efek penurunan kadar glukosa darah ekstrak heksana daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap kadar glukosa darah pada kelinci jantan yang dibebani glukosa.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Simplisia**

##### **a. Definisi dan macam simplisia**

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dikelompokkan menjadi 3 macam yaitu simplisia nabati, hewani dan mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi yang spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang spontan dikeluarkan dari sel murni. Simplisia hewani adalah zat-zat yang berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat-zat kimia murni. Simplisia mineral adalah simplisia yang berasal dari bumi, baik telah diolah atau belum, tidak berupa zat kimia murni (Anonim, 1985).

##### **b. Pengeringan simplisia**

Tujuan pengeringan ialah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Penurunan mutu atau perusakan simplisia dapat dicegah dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik.

Pengeringan ada 2 cara, yaitu :

##### **1). Pengeringan alamiah**

Pengeringan dengan panas sinar matahari langsung. Cara ini dilakukan untuk mengeringkan bagian tanaman yang relatif keras seperti kayu, kulit kayu, biji, dan sebagainya, dan mengandung senyawa aktif yang relatif yang relatif stabil.

Pengeringan dengan diangin-anginkan dan tidak dipanaskan dengan sinar matahari langsung. Cara ini terutama digunakan untuk mengeringkan bagian tanaman yang lunak seperti bunga, daun, dan sebagainya dan yang mengandung senyawa aktif mudah menguap (Anonim, 1985).

## 2). Pengeringan buatan

Kerugian yang mungkin terjadi jika melakukan pengeringan dengan sinar matahari dapat diatasi jika melakukan pengeringan buatan, yaitu dengan menggunakan suatu alat atau mesin pengering yang suhu kelembabannya diatur (Anonim, 1985).

## **2. Penyarian dengan Sokhletasi**

Penyarian merupakan peristiwa pemindahan masa. Zat aktif yang semula berada di dalam sel, ditarik oleh cairan penyari sehingga terjadi larutan zat aktif dalam cairan penyari tersebut. Secara umum penyarian dapat dibedakan menjadi : infundasi, maserasi, perkolasi, destilasi uap dan sokhletasi (Voigt, 1995).

Dalam penyarian sokhletasi, bahan yang akan diekstraksi diletakkan dalam sebuah kantung ekstraksi (kertas, karton dan sebagainya) di bagian dalam alat ekstraksi dan gelas yang bekerja kontinyu (perkolator). Wadah gelas yang mengandung kantung diletakkan diantara labu penyulingan dengan pendingin aliran balik dan dihubungkan dengan labu melalui pipa. Labu tersebut berisi bahan pelarut, yang menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui pipa, berkondensasi di dalamnya, menetes di atas bahan yang diekstraksi dan menarik keluar bahan yang diekstraksi. Larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimalnya, secara otomatis dipindahkan ke dalam labu. Dengan demikian zat yang terekstraksi terakumulasi melalui penguapan bahan pelarut murni berikutnya.

Kelebihan cara sokhletasi adalah bahan pelarut yang digunakan dalam jumlah kecil dan penyari selalu baru artinya suplai bahan pelarut bebas bahan aktif berlangsung

secara terus menerus. Kekurangan cara sokhletasi adalah waktu yang dibutuhkan untuk ekstraksi cukup lama sehingga kebutuhan energinya tinggi (listrik, gas) (Voigt, 1995).

### **3. Tumbuhan Belimbing Wuluh**

#### **a. Uraian tumbuhan belimbing wuluh**

##### 1). Nama tumbuhan

Tumbuhan yang digunakan dalam penelitian adalah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)

##### 2). Sistematika tumbuhan

Sistematika tumbuhan (*Averrhoa bilimbi* L.) adalah :

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Bangsa : Gerantales

Suku : Oxalidaceae

Marga : Averrhoa

Spesies : *Averrhoa bilimbi* L.

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001).

##### 3). Nama daerah

Limeng (Aceh); selemeng (Gayo); asom belimbing, balimbingan (Batak); malimbi (Nias); blimbing wuluh (Jawa); bhalimbing bulu (Madura); blimbing buloh (Bali); calene (Bugis); dan malimbi (Halmahera) (Muhlisah, 2001).

##### 4). Nama asing

Bilimbi, *cucumber tree* (Inggris); kamias (Filipina) (Muhlisah, 2001).

##### 5). Morfologi tanaman

Tanaman belimbing wuluh merupakan pohon dengan tinggi 5-10 meter; batang berbentuk tegak bercabang-cabang, banyak benjolan dan berwarna hijau kotor; daun majemuk menyirip, mempunyai anak daun 21-45 helai berbentuk bulat telur dengan

ujung meruncing dan pangkal membulat, mempunyai panjang 7-10 cm dan lebar 1-3 cm, bertangkai pendek, bertulang menyirip, berwarna hijau muda atau hijau; bunga majemuk berbentuk malai pada tonjolan batang dan cabang, menggantung, panjang 5-20 cm, kelopak  $\pm$  6 mm, berwarna merah keunguan, daun mahkota bergandengan dan berbentuk lanset; buah berbentuk bulat dengan panjang 4-6 cm, berwarna hijau kakuningan; biji berbentuk lanset atau segitiga, bila masih muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna kuning kehijauan; akar berbentuk tunggang dan berwarna coklat kahitaman (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001).

#### 6). Ekologi dan penyebaran

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) berasal dari Amerika tropis, dan dapat tumbuh baik di tempat-tempat terbuka yang mempunyai ketinggian kurang dari 500 m di atas permukaan air laut. Di negara asalnya tanaman ini tumbuh baik di daerah tropis dan di Indonesia banyak dipelihara di pekarangan atau kadang-kadang tumbuh secara liar di ladang atau tepi hutan. Tumbuhan ini tingginya dapat mencapai lebih dari 10 m dan mempunyai batang yang keras. Ada 2 varietas dari tumbuhan belimbing wuluh ini yaitu yang menghasilkan buah berwarna hijau dan kuning muda / sering pula dianggap berwarna putih (Thomas, 1992).

#### 7). Budidaya

Tanaman belimbing wuluh dapat diperbanyak dengan menyemai bijinya. Selain itu, teknik penyetekan dapat pula dilakukan meskipun agak sulit (Muhlisah, 2001).

#### 8). Kandungan kimia

Batang belimbing wuluh mempunyai kandungan kimia saponin, tanin, glukosid, kalsium oksalat, sulfur, asam format; sedangkan daun belimbing wuluh mempunyai kandungan kimia tanin, saponin, flavonoid, sulfur, asam format, dan peroksid (Muhlisah, 2001) alkaloid, saponin, kumarin, pektin, dan minyak atsiri (Sudarsono, dkk., 2002).

#### 9). Khasiat dan kegunaan tanaman

Tanaman belimbing wuluh mempunyai banyak khasiat dan kegunaan mulai dari batang, daun, bunga dan buah. Batang belimbing wuluh dapat digunakan untuk mengobati penyakit gondok; daun belimbing wuluh yang dilumatkan digunakan untuk mengatasi demam dan obat luar, rebusan daun untuk menanggulangi peradangan usus besar dan mengobati diabetes mellitus, gerusan tangkai muda sebagai obat oles pada sakit gondong, dan daun muda yang dicampur beberapa rempah-rempah dapat digunakan sebagai obat encok; cairan dari bunga untuk obat batuk dan sariawan; buah dapat menurunkan tekanan darah, buah yang dibuat selai untuk penderita sariawan usus dan memperlancar pengeluaran getah empedu yang kurang baik (Sudarsono, dkk., 2002).

## **4. Diabetes Melitus**

### **a. Definisi dan klasifikasi diabetes melitus**

Diabetes melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Soegondo, dkk., 2005).

Insulin adalah suatu zat atau hormon yang dikeluarkan oleh sel beta di pankreas, yang memegang peranan yang sangat penting yaitu bertugas memasukan glukosa ke dalam proses metabolisme untuk membentuk sel baru dan mengganti sel yang rusak. Bila insulin tidak ada, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan akibat glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah dan kadarnya di dalam darah meningkat. Keadaan seperti inilah yang disebut penyakit diabetes melitus (Soegondo, dkk., 2005).

Klasifikasi etiologi diabetes mellitus menurut ADA (*American Diabetes Assosiation*) 2003, sebagai berikut :

#### 1). Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 terjadi karena destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, hal ini terjadi melalui proses imunologik dan idiopatik



## 2). Diabetes Melitus Tipe II

Etiologi diabetes melitus tipe II bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.

## 3). Diabetes Melitus Tipe Lain

### a). Defek genetik fungsi sel beta

Defek genetik fungsi sel beta meliputi kromosom 12, HNF-1 alfa (dahulu MODY 3); kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2); kromosom 20, HNF-1 alfa (dahulu MODY 1); dan DNA mitokondria.

### b). Defek genetik kerja insulin

### c). Penyakit Eksokrin Pankreas

Penyakit eksokrin pankreas meliputi pankreatitis, trauma / pankreatektomi, neoplasma, cystic fibrosis, hemochromatosis, dan pankreatopati fibro kalkulus.

### d). Endokrinopati

Endokrinopati meliputi akromegali, sindroma chusing, feokromositoma, dan hipertiroidisme.

### e). Karena Obat / Zat Kimia.

Diabetes melitus karena obat / zat kimia meliputi vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, tiazid, dilatin, dan interferon alfa.

### f). Infeksi

Infeksi meliputi rubella congenital dan CMV.

### g). Immunologi (jarang)

Imunologi meliputi antibodi anti reseptor insulin.

h). Sindroma genetik lain

Sindroma genetik lain meliputi sindroma down, klinefelter, turner, huntington chorea, sindrom prader willi (Soegondo, dkk., 2005).

Klasifikasi diabetes melitus secara umum dibagi menjadi 4 tipe, yaitu :

1). Diabetes melitus tipe I

Diabetes melitus tipe I atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). Pada tipe I ini tubuh penderita hampir sama sekali tidak ada insulin atau sangat rendah dalam menghasilkan insulin. Hal ini disebabkan oleh karena pada jenis ini timbul reaksi otoimun yang disebabkan adanya peradangan pada sel beta insulitis. Ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut ICA (*Islet Cell Antibody*). Reaksi antigen (sel beta) dengan antibodi (ICA) yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta (Soegondo, dkk., 2005).

2). Diabetes melitus tipe II

Diabetes melitus tipe II atau *Non Insulin Independent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Pada DM tipe II jumlah insulin normal, malah mungkin lebih banyak tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel kurang. Reseptor insulin ini dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan tadi jumlah lubang kuncinya yang kurang, sehingga meskipun anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk sel akan sedikit, sehingga sel akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam pembuluh darah meningkat. Dengan demikian keadaan ini sama dengan pada DM tipe I. Perbedaannya adalah DM tipe II disamping kadar glukosa tinggi, juga kadar insulin tinggi atau normal. Keadaan ini disebut resistensi insulin. Faktor-faktor penyebab resistensi insulin antara lain obesitas, diet tinggi dan rendah karbohidrat, kurang gerak badan, faktor keturunan (herediter) (Soegondo, dkk., 2005). Perbandingan antara DM tipe I dengan DM tipe II dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Perbandingan Antara DM Tipe I dengan DM Tipe II**

	<b>DM Tipe I</b>	<b>DM Tipe II</b>
Nama lama	DM remaja	DM dewasa
Umur (th)	Biasa < 40 (tapi tidak selalu)	Biasa > 40 (tapi tidak selalu)
Keadaan klinik saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin	Tidak ada insulin	Insulin cukup/tinggi
Berat badan	Biasanya kurus	Biasanya gemuk/normal
Berat badan	Insulin, diet, olahraga	Diet, olahraga, tablet, insulin

(Soegondo, dkk., 2005)

3). Diabetes melitus tipe lain.

Ada beberapa tipe diabetes yang lain seperti defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang dan sindroma genetik yang berkasiat dengan DM (Soegondo, dkk., 2005).

4). Diabetes gestasional

Diabetes gestasional adalah diabetes yang timbul selama kehamilan. Jenis ini sangat penting diketahui karena dampaknya pada janin kurang baik bila tidak ditangani dengan benar (Anonim, 1996).

**b. Tanda-tanda dan gambaran klinis serta komplikasi diabetes melitus**

Diabetes melitus ditandai dengan poliuria, polidipsi, polifagi, penurunan berat badan walaupun ada polifagi (peningkatan nafsu makan), hiperglikemia, glikosuria, ketosis, asidosis, dan koma. Hal ini disebabkan pengurangan masuknya glukosa ke dalam jaringan perifer dan peningkatan pelepasan glukosa ke dalam sirkulasi dari hati (meningkatkan glukogenesis hati) (Ganong, 1992). Gejala lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur dan impoten pada pasien pria serta pruritus vulvae pada wanita. Jika ada keluhan dan gejala khas serta ditemukannya

pemeriksaan glukosa darah > 200 mg/dl, hal itu sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus, karena pada individu normal kadar gula dalam keadaan puasa berkisar 60-80 mg/dl dan setelah makan berkisar antara 120-160 mg/dl (Pranadji, dkk., 1995).

Komplikasi diabetes mellitus ada 2 macam, yaitu :

1). Komplikasi akut

Komplikasi akut meliputi ketoacidosis diabetika (DKA), koma non-ketosis hiperosmolar (koma hiperglikemia) dan hipoglikemia.

2). Komplikasi kronis

Komplikasi kronis adalah komplikasi yang bersifat manahun yang terjadi pada penderita diabetes mellitus selama 5-10 tahun. Komplikasi kronis dibedakan menjadi 2 golongan, yaitu :

a). Komplikasi mikrovaskuler

Komplikasi mikrovaskuler adalah komplikasi dimana pembuluh-pembuluh rambut menjadi kaku atau menyempit sehingga organ yang dialiri kekurangan suplai darah. Komplikasi mikrovaskuler meliputi retinopati diabetika (gangguan retina yang bisa menyebabkan kebutaan), nefropati diabetika (gangguan ginjal), neuropati diabetika (gangguan sistem syaraf).

b). Komplikasi makrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler adalah komplikasi yang mengenai pembuluh darah arteri yang lebih besar sehingga menyebabkan atherosklerosis. Akibat atherosklerosis ini antara lain penyakit jantung koroner, hipertensi, stroke, dan gangren pada kaki (Pranadji, dkk., 1995).

**c. Terapi diabetes melitus**

Tujuan terapi adalah berusaha memulihkan gangguan metabolik ke keadaan normal untuk mencegah glukotoksisitas dan mikroangiopati yang akibatnya dapat merusak mata,

ginjal, dan syaraf perifer (Watts, 1984). Terapi farmakologi diabetes melitus meliputi pengobatan dengan insulin atau dengan obat-obat hipoglikemik oral. Keputusan untuk melakukan pemberian obat hendaknya didasarkan terutama pada tipe diabetes mellitus yang diderita pasien dan perlunya mengendalikan kadar gula darah (Woodley dan Whelan, 1995).

Terapi Diabetes Melitus Tergantung Insulin (DMTI) meliputi pengaturan diet, insulin parenteral (biasanya campuran dari kerja singkat dan kerja lama untuk menjaga kestabilan gula darah sepanjang hari), dan pengawasan ketat terhadap faktor-faktor yang mengubah insulin. Terapi Diabetes Melitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI) dimulai dengan usaha mengatasi kegemukan dan menurunkan kadar glukosa darah dengan diet. Jika cara ini tidak berhasil, maka obat hipoglikemik oral mulia digunakan. Insulin hanya diberikan jika diet dan obat hipoglikemik oral tidak berhasil mengontrol gula darah (Katzung, 1994).

#### **d. Prinsip pengobatan diabetes melitus**

##### 1). Antidiabetes suntikan / insulin

Insulin harus digunakan pada keadaan ketoasidosis atau koma hiperosmolar nonketotik. Pada keadaan penyakit akut, infeksi dan stress, keadaan diabetes akan sangat tidak terkendali sehingga harus digunakan insulin. Pada DMTTI (Diabetes Melitus Tidak Tergantung Insulin) kadang-kadang terjadi hiperglikemia selama operasi anesthesia sehingga harus juga dipakai insulin. Diabetes Melitus Tergantung Insulin (DMTI) merupakan indikasi klasik penggunaan insulin. Insulin juga harus diberikan pada wanita hamil dan bila pengobatan dengan obat hipoglikemik oral mengalami kegagalan (Anonim, 1996).

Hal yang harus diperhatikan dalam melakukan evaluasi pengobatan dengan insulin adalah dengan cara apa insulin itu diberikan. Menurut lama kerja insulin dibagi

menjadi 4, yaitu insulin kerja singkat, insulin kerja menengah, insulin kerja panjang, dan insulin ifasik (kombinasi insulin kerja cepat dan menengah). Insulin kerja singkat dapat diberikan secara intravena, intramuskular, atau subkutan dan tidak tergantung pada pH bahan pelarut. Insulin kerja menengah atau panjang tidak dapat diberikan secara intravena karena bahaya emboli. Insulin kerja singkat dapat ditambahkan dalam cairan infus seperti asam amino, glukosa dan elektrolit serta sebaiknya tidak diberikan bersama darah atau serum karena mengandung hidrosilat atau enzim yang dapat merusak insulin. Absorpsi yang paling cepat terjadi pada dinding abdomen, paling lambat di paha, sedang di lengan dan daerah gluteus di antaranya. Tempat yang dianjurkan adalah rotasi di daerah dinding abdomen (Anonim, 1996).

## 2). Obat hipoglikemik oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat hipoglikemik oral (OHO) dibagi menjadi 2 golongan :

### a). Pemicu sekresi insulin

#### (1). Sulfonilurea

Mekanisme kerja obat golongan sulfonilurea adalah menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan (*stored insulin*), menurunkan ambang sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa (Anonim,1996). Obat golongan ini merupakan pilihan untuk pasien diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penyakit hati, ginjal, dan tiroid (Soegondo, dkk., 2005). Obat golongan ini antara lain klorpropamid, glibenklamid, gliklasid, glikuidon, glipisid, glimepirid.

#### (2). Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Contoh obat golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid.

b). Penambah sensitifitas terhadap insulin

(1). Biguanid

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal (euglikemia) serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Efek samping yang sering terjadi adalah nausea, muntah-muntah, kadang-kadang diare, oleh karena itu, lebih baik diberikan kepada pasien yang gemuk, sebab tidak merangsang sekresi insulin, yang seperti diketahui mempunyai efek anabolit. Sebenarnya obat ini baik sekali bila diingat sifatnya yang hanya merupakan *euglycemic agent*, jadi tidak terdapat bahaya terjadinya hipoglikemia. Tetapi sayang sekali obat golongan ini seringkali menyebabkan asidosis laktat, terutama dengan preparat Fenformin dan Buformin, sehingga kedua preparat ini tidak dipasarkan lagi. Contoh obat golongan ini adalah metformin (Soegondo, dkk., 2005).

(2). Thiazolidin / glitazon

Thiazolidin berikatan pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ) suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazon dan rosiglitazon (Soegondo, dkk., 2005).

c). Penghambatan alfa glukosidase / acarbose

Cara kerja obat golongan ini adalah berdasarkan persaingan inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase di mukosa deudenum, sehingga reaksi penguraian di-/polisakarida menjadi monosakarida dihambat. Dengan demikian glukosa dilepas lebih lambat dan absorbsinya di dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata sehingga memuncaknya kadar gula darah bisa dihindari (Tjay dan Rahardja, 2002).

Efek samping obat ini adalah perut kurang enak, lebih banyak flatus dan kadang-kadang diare, yang akan berkurang setelah pengobatan lebih lama. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Bila diminum bersama-sama obat golongan sulfonilurea (atau

dengan insulin) dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gula pasir (Soegondo,dkk., 2005).

Acarbose bisa menyebabkan *malabsorption* (penyerapan yang tidak memadai) jika diberikan dalam dosis tinggi. Sedangkan untuk efek samping, acarbose dapat meningkatkan gas di dalam perut, rasa masuk angin dan diare (Ramaiah, 2006).

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam memilih obat hipoglikemik oral :

- a). Dosis selalu harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara bertahap.
- b). Harus diketahui betul bagaimana cara kerja, lama kerja dan efek samping obat-obat tersebut. Misalnya klorpropamid jangan diberikan 3 kali 1 tablet, karena lama kerjanya 24 jam.
- c). Bila memberikannya bersama obat lain, perlu dipikirkan kemungkinan adanya interaksi obat.
- d). Pada kegagalan sekunder terhadap obat hipoglikemik oral, diusahakan menggunakan obat oral golongan lain, bila gagal, baru beralih kepada insulin.
- e). Disahkan agar harga obat terjangkau oleh orang diabetes.

(Soegondo, dkk., 2005).

Glibenklamid adalah senyawa obat yang sukar larut dalam air atau eter, 1 g larut dalam 300 ml alkohol atau 30 ml kloroform. Setelah pemberian oral diabsorpsi dengan cepat dan baik, terikat 99 % pada protein plasma. Waktu paruh plasma 2,5 jam, maka kerja 15 jam, efektif dengan pemberian tunggal, dosis sehari 3,5-10,5 mg. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam (Mutschler, 1986).

Glibenklamid merupakan antidiabetika oral generasi kedua dengan khasiat hipoglikemiknya yang kira-kira 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida. Sering kali ampuh dimana obat lain tidak aktif lagi. Resiko hipoglikemiknya juga lebih besar dan



lebih sering terjadi. Mekanisme kerjanya yaitu mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa (selama makan) (Tjay dan Rahardja, 2002).

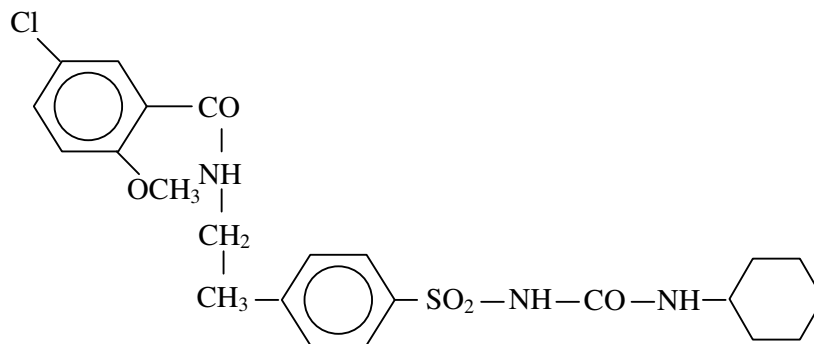
Glibenklamid mempunyai efek samping yang rendah. Hal ini umum terjadi dengan golongan-golongan sulfonilurea dan biasanya bersifat ringan dan hilang sendiri setelah obat dihentikan.

Adapun sifat khusus dari glibenklamid adalah :

- a) Mempunyai sifat hipoglikemik yang kuat, sehingga para penderita harus selalu diingatkan jangan sampai melewati jadwal makannya, efek hipoglikemik bertambah bila diberikan sebelum makan.
- b) Mempunyai efek antiagregasi trombosit.
- c) Dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kelainan faal hati dan atau ginjal (Tjokroprawiro, 1999)

Glibenklamid mengandung tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 101,0 %  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian : serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Kelarutan: praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; larut sebagian dalam kloroform (Anonim, 1995) .

Struktur kimia glibenklamid :



**Gambar 1. Struktur Kimia Glibenklamid**

(Depkes, 1995).

#### **e. Uji efek antidiabetes**

##### 1). Metode uji toleransi glukosa dan metode uji diabetes aloksan

###### a). Metode Uji Toleransi Glukosa

Prinsip metode ini yaitu pada kelinci yang telah dipuasakan (20-24 jam), diberikan larutan glukosa 50 % peroral, setengah jam sesudah pemberian obat yang diujikan. Pada awal percobaan sebelum pemberian obat, dilakukan pengambilan cuplikan darah vena telinga dari masing-masing kelinci sejumlah 0,5 mL sebagai kadar glukosa darah awal. Pengambilan cuplikan darah vena diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu. Cuplikan darah ditampung dalam tabung *sentrifuge*, *disentrifuge* selama 5 menit pada putaran 3000 – 6000 rpm. Serum yang diperoleh diberi pereaksi dan diukur serapannya untuk menentukan kadar glukosanya (Anonim, 1993).

###### b). Metode Uji Diabetes Aloksan

Prinsip dari metode ini yaitu induksi diabetes dilakukan pada mencit yang diberi suntikan aloksan monohidrat dengan dosis 70 mg/kg BB. Penyuntikan dilakukan secara intravena pada ekor mencit. Perkembangan hiperglikemia diperiksa tiap hari. Pemberian obat antidiabetik secara oral dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan terhadap mencit positif (Anonim, 1993).

##### 2). Pengukuran kadar glukosa darah secara enzimatik

Glukosa dapat ditentukan secara enzimatik, misalnya dengan penambahan enzim glukosa oksidase (GOD). Glukosa dioksidasi oleh oksigen dari udara, dengan bantuan enzim glukosa oksidase diubah menjadi asam glukonat yang disertai pembentukan  $H_2O_2$ . Dengan adanya enzim peroksidase (POD),  $H_2O_2$  akan membebaskan  $O_2$  yang mengoksidasi akseptor kromogen yang sesuai serta memberikan warna yang sesuai. Kadar glukosa darah ditentukan berdasarkan intensitas warna yang terjadi, diukur secara spektrofotometri. Besarnya intensitas warna tersebut berbanding lurus dengan glukosa yang ada (Widowati dkk., 1997).

### **E. Keterangan Empiris**

Penelitian ini untuk mendapatkan bukti ilmiah pengaruh ekstrak heksana daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah.