

AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KEJI BELING (*Strobilanthes crispus* Blume.) PADA MODEL HEWAN RESISTENSI INSULIN YANG DIINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA

Aulia Nurfazri Istiqomah^{1a}, Idar¹, Reza Pratama¹, Regi Yustini¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

^aEmail Korespondensi: aulia.nurfazri@bku.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Berbagai tanaman herbal diketahui memiliki aktivitas terhadap peningkatan sensitivitas insulin sehingga berpotensi digunakan untuk pengobatan diabetes. Salah satu tanaman obat dengan aktivitas tersebut adalah tanaman daun keji beling (*Strobilanthes crispus* Blume.). Beberapa penelitian sebelumnya telah memanfaatkan model hewan yang mengalami resistensi insulin akibat konsumsi makanan tinggi lemak dan fruktosa. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun keji beling terhadap peningkatan sensitivitas insulin pada model hewan resistensi insulin yang diinduksi pakan tinggi lemak dan fruktosa.

Metode: Metode yang digunakan untuk membuat model hewan resistensi insulin adalah dengan pemberian pakan tinggi lemak dan fruktosa 1800 mg/kgbb secara preventif selama 42 hari. Hewan uji dikelompokkan menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, metformin 45 mg/kgbb, ekstrak etanol daun keji beling dosis 75 mg/kgbb, 150 mg/kgbb dan 300 mg/kgbb. Parameter yang diamati yaitu nilai kadar glukosa darah puasa pada hari ke 0 dan 42 dan Nilai Konstanta Tes Toleransi Insulin (KTTI) pada hari ke 0, 21 dan 42.

Hasil: Pemberian ekstrak etanol daun keji beling memiliki aktivitas terhadap peningkatan sensitivitas insulin, yaitu dosis 75 mg/kgbb dengan nilai rata-rata penurunan 12,57, dosis 150 mg/kgbb dengan nilai 14,88 dan dosis 300 mg/kgbb dengan nilai 17,66.

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun keji beling memiliki aktivitas terhadap peningkatan sensitivitas insulin dengan dosis yang paling efektif adalah 150 mg/kgbb.

Kata Kunci: *Strobilanthes crispus*, Keji Beling, Resistensi Insulin, KTTI

ABSTRACT

Introduction: Various herbal plants are known to have activity towards increasing insulin sensitivity so that they have the potential to be used for the treatment of diabetes. One of the medicinal plants with this activity is the keji beling leaves (*Strobilanthes crispus* Blume). Several previous studies have used animal models of insulin resistance due to consumption of high-fat and fructose foods. Therefore, the purpose of this study was to determine the activity of ethanol extract of keji beling leaves on increasing insulin sensitivity in animal models of insulin resistance induced by high-fat and fructose diets.

Methods: The method used to create insulin resistance animal models is by giving a high-fat and fructose diet 1800 mg/kgBB preventively for 42 days. The test animals were grouped into 6 groups, namely the negative control group, positive control, metformin 45 mg/kgBW, Keji Beling Leaf Ethanol Extract 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBW and 300mg/kgBW. The parameters observed were the value of fasting blood glucose levels on days 0 and 42 and the constant value of the insulin tolerance test (KTTI) on days 0, 21 and 42.

Result: Ethanol extract of keji beling leaves had activity towards increasing insulin sensitivity, namely the dose of 75 mg/kgBW with an average reduction value of 12.57, a dose of 150 mg/kg BW with a value of 14.88 and a dose of 300 mg/kg BW with a value of 17.66.

Conclusion: The ethanol extract of keji beling leaves has activity in increasing insulin sensitivity with the most effective dose being 150 mg/kgBW.

Keywords: *Strobilanthes crispus*, Keji Beling, Insulin Resistance, KTTI

PENDAHULUAN

Resistensi insulin merupakan salah satu faktor penyebab diabetes. Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah akibat gangguan produksi insulin oleh sel beta pankreas atau resistensi insulin.[6] Sedangkan resistensi insulin mengurangi kemampuan jaringan perifer untuk menyerap glukosa dan menyebabkan hati memproduksi glukosa dalam jumlah berlebihan. kondisi dimana tubuh tidak merespons insulin dengan baik, sehingga mengakibatkan kadar glukosa dalam darah dan otot.[9].

Menurut International Diabetes Federation (IDF), perkiraan pada tahun 2019 menyatakan bahwa sekitar 63 juta individu berumur antara 20 hingga 79 tahun di seluruh dunia mengalami diabetes. Pada tahun 2021, jumlah orang yang terkena diabetes melonjak menjadi sekitar 537 juta di kisaran usia 20 hingga 79 tahun, atau sekitar 1 dari 10 orang di seluruh dunia. Prediksi ini menunjukkan kecenderungan peningkatan yang terus berlanjut, dengan perkiraan mencapai sekitar 578 juta pada tahun 2030 dan meningkat lagi menjadi 700 juta pada tahun 2045.[4]

Asupan tinggi lemak dan fruktosa adalah salah satu elemen yang berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin. Lemak dan fruktosa akan memetabolisme tubuh dan menghasilkan berbagai molekul perantara, seperti diasilgliserol, asil lemak CoA, dan ceramide. Protein kinase C (PKC) akan diaktifkan oleh ketiga zat perantara tersebut. PKC akan memfosforilasi serin asam amino pada substrat reseptor insulin (IRS), mencegah

IRS mengikat PI-3 kinase (PI3K). Glukosa transporter 4 (GLUT4) adalah pengangkut utama untuk membawa glukosa dari darah ke jaringan. Maka protein PI 3-kinase (PI3K) harus tetap aktif, karena PI3K memegang peranan kunci dalam mengatur perpindahan GLUT-4 ke lokasi yang sesuai. Jika PI3K tidak aktif, ini akan mengganggu GLUT-4 dan mencegah glukosa berpindah dari darah ke jaringan sehingga menyebabkan resistensi insulin. [1]

Walaupun BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) belum menyetujui obat khusus untuk merawat resistensi insulin, terdapat strategi yang umum digunakan selain perbaikan gaya hidup, yaitu melalui penggunaan obat antidiabetes oral dan insulin. Namun, terdapat kemungkinan efek samping akibat penggunaan obat antidiabetes ini.

Oleh karena itu, dibutuhkan pendekatan atau metode pengobatan lain yang memiliki efektivitas dan biaya yang sebanding dengan obat-obatan buatan. Salah satu solusinya adalah terapi menggunakan ekstrak alami dari tumbuhan.[7] Berbagai tanaman herbal diketahui memiliki aktivitas terhadap peningkatan sensitivitas insulin sehingga berpotensi digunakan untuk pengobatan diabetes. Salah satu tanaman obat dengan aktivitas tersebut adalah tanaman daun keji beling (*Strobilanthes crispus* Blume). Tanaman daun keji beling adalah tanaman yang mengandung sejumlah zat yang dapat dimanfaatkan untuk mengobati Diabetes melitus dan Batu Ginjal.[5]



METODE

Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya timbangan analitik, seperangkat alat rotary evaporator, corong pisah, batang pengaduk, spatel, silika gel, pipet tetes, kaca arloji, kertas saring, sonde oral, hot plate, sarung tangan, kandang hewan, sekam, tempat makan dan minum hewan, alat-alat gelas kimia, spuit, penangas air, mortir dan stamper, pipa kapiler hematokrit, vacutainer, sentrifugasi, PCR tube, mikropipet, strip test, glukometer Easy Touch, microlab 300 dan software analisis data.

Metode penelitian yang digunakan adalah desain penelitian acak lengkap (RAL) dengan pendekatan eksperimental, yang bertujuan untuk mengetahui aktivitas dari ekstrak etanol daun keji beling (*Strobilanthes crispus*. L) terhadap peningkatan sensitivitas insulin. Penelitian ini menggunakan pendekatan in-vivo, yang dilakukan secara preventif pada hewan coba tikus yang telah diinduksi dengan pakan tinggi lemak dan fruktosa.

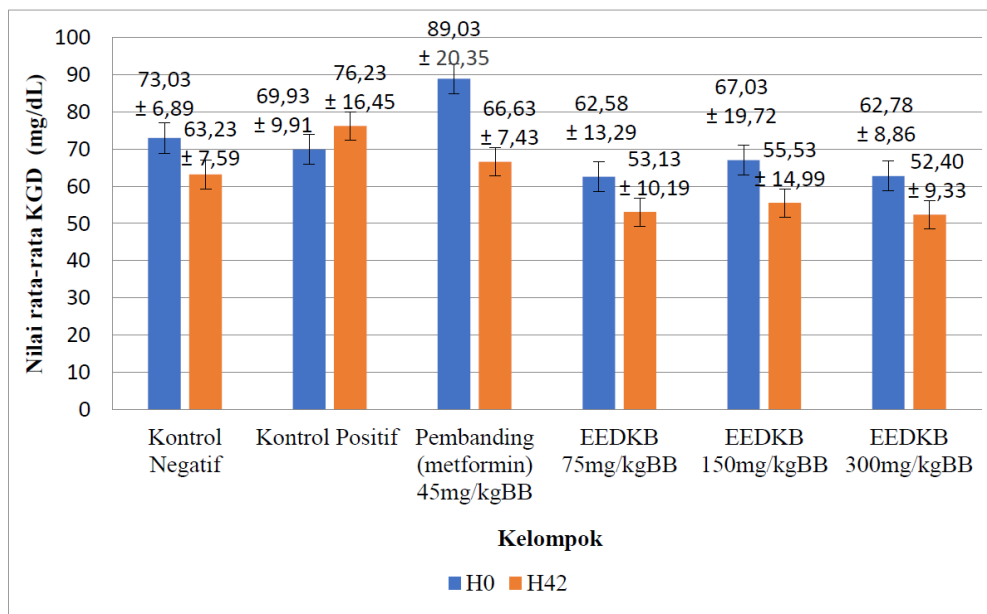
Digunakan hewan uji tikus yang dikelompokkan menjadi enam kelompok dengan perlakuan sebagai berikut :

- Kontrol negatif : Na CMC 0,5% + pakan standar
- Kontrol positif : Na CMC 0,5% + Diet tinggi lemak dan fruktosa
- Perbandingan : Metformin 45 mg/kgBB + Diet tinggi lemak dan fruktosa
- Kelompok 1 : Ekstrak etanol daun keji beling 75 mg/kgBB + Diet tinggi lemak dan fruktosa

- Kelompok 2 : Ekstrak etanol daun keji beling 150 mg/kgBB + Diet tinggi lemak dan fruktosa
- Kelompok 3 : Ekstrak etanol daun keji beling 300 mg/kgBB + Diet tinggi lemak dan fruktosa

Perlakuan dilakukan selama 42 hari, kemudian diukur kadar glukosa darah puasa pada hari ke T0 dan T42 menggunakan metode heksokinase dan pemeriksaan konstanta tes toleransi insulin (KTTI) pada hari ke T0, T21, T42.

HASIL



Gambar 1. Diagram Nilai Rata-rata Kadar Glukosa Darah

Keterangan :

* : Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif ($P < 0,05$)

@ : Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($P < 0,05$)

: Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok metformin 45 mg/kgBB ($P < 0,05$)

DTLF : Diet tinggi lemak dan fruktosa

EEDKB : Ekstrak etanol daun keji beling

Pada hari ke-0 sebelum perlakuan, hasil pengukuran menunjukkan bahwa semua tikus yang terlibat dalam penelitian ini memiliki kadar glukosa dalam keadaan normal. Namun setelah pemberian induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa menunjukkan bahwa semua kelompok pada hari ke 42 memiliki nilai rata-rata kadar glukosa darah yang tidak berbeda bermakna terhadap kelompok positif ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar glukosa darah pada semua kelompok sampai pada hari ke 42 masih dalam keadaan sama. Berdasarkan grafik tersebut pada kelompok

positif menunjukkan nilai rata-rata sebesar 76,32 mg/dL. Hal ini menunjukkan nilai rata-rata kadar glukosa darah pada kelompok positif masih dalam keadaan normal yaitu < 126 mg/dL. Ini menunjukkan bahwa walaupun pemberian pakan dengan tingkat tinggi lemak dan fruktosa yang dilakukan hingga hari ke-42, model hewan diabetes belum berhasil terbentuk. Namun hanya dapat menyebabkan resistensi insulin. Untuk memastikan bahwa hewan uji telah mengalami resistensi insulin, dilakukan uji toleransi insulin konstan (KTTI).

Tabel 1. Rata-rata Nilai Konstanta Tes Toleransi Insulin

Kelompok	H0	KTTI±SD H21	H42
Kontrol Negatif	11,26±3,31	11,69±5,68	11,99±3,54*
Kontrol Positif (DTLF)	12,70±4,70	5,16±2,22#	1,01±0,39@#
Pembanding (Metformin 45mg/kgBB)	11,57±2,94	14,89±3,86*	18,87±6,55*
EEDKB 75mg/kgBB	11,88±4,23	11,76±5,19	12,57±1,92*
EEDKB 150mg/kgBB	12,59±7,55	13,91±1,51*	14,88±5,05*
EEDKB 300mg/kgBB	12,79±3,21	14,04±2,57*	17,66±1,91*

Keterangan :

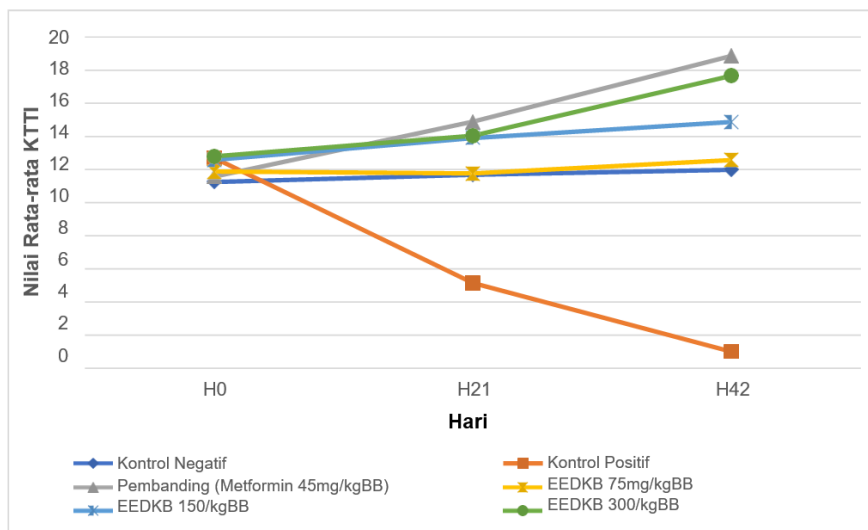
* : Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif ($P < 0,05$)

@ : Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($P < 0,05$)

: Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok metformin 45 mg/kgBB ($P < 0,05$) SKB

:Ekstrak etanol daun keji beling

DTLF : Diet tinggi lemak dan fruktosa



Gambar 2. Grafik Rata-rata Nilai Konstanta Tes Toleransi Insulin

Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pada hari ke-0 semua kelompok memiliki nilai KTTI yang tidak berbeda bermakna, ini menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus sebelum perlakuan dalam keadaan sama, selanjutnya pada hari ke-21 kelompok kontrol negatif memiliki nilai KTTI dengan nilai rata-rata sebesar 11,69 dimana nilai ini tidak ada perbedaan bermakna terhadap kontrol positif dengan nilai rata-rata sebesar 5,16. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok positif belum ada penurunan sensitivitas insulin.

Sedangkan pada hari ke 42 dari setiap kelompok, pada kelompok kontrol negatif memiliki nilai rata-rata KTTI sebesar 11,99 yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif dengan nilai rata-rata KTTI sebesar 1,01, ini menunjukkan bahwa pemberian pakan yang mengandung tinggi lemak dan fruktosa dapat menginduksi resistensi insulin. Mekanisme ini terjadi karena konsumsi pakan tinggi lemak (seperti lemak sapi) menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dan asam lemak bebas dalam sirkulasi darah. Efek ini pada akhirnya menyebabkan penurunan sensitivitas insulin pada jaringan perifer. Tingginya asupan lemak dalam makanan mengurangi kemampuan reseptor insulin dalam mengaktivasi P13-kinase, yang mengarah pada penurunan ekspresi GLUT 4. Ekspresi yang rendah dari GLUT4 ini disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah, mengakibatkan kelainan dalam proses transpor glukosa melalui membran sel.[2] Sedangkan fruktosa akan mengalami fosforilasi dari enzim keto heksokinase (KHK), yang memecah ATP sehingga dapat memicu efek sistemik dengan memecah oksida nitrat (NO), yang akan

mengakibatkan berkembangnya resistensi insulin. Konsumsi fruktosa dalam jumlah banyak dapat menyebabkan lipogenesis cepat dan efisien serta peningkatan kadar trigliserida sehingga menyebabkan penurunan sensitivitas insulin. Hal ini disebabkan bahwa konsumsi fruktosa tinggi berkontribusi pada perkembangan hiperinsulinemia, resistensi insulin, dan intoleransi glukosa.[8]

Pada kelompok uji ekstrak etanol daun keji beling (EEDKB) dosis 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB diperoleh nilai rata-rata KTTI yang bervariasi adalah sebesar 12,57; 14,88; 17,66., dimana nilai ini berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga dosis tersebut berhasil mencegah terjadinya resistensi insulin. Berdasarkan analisis data yang diperoleh tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun keji beling memiliki aktivitas dalam mencegah terjadinya resistensi insulin dengan dosis paling efektif adalah dosis 2 yaitu 150 mg/kgBB karena pada hari ke 21 dosis tersebut sudah menunjukkan aktivitas dalam mencegah terjadinya resistensi insulin.

Penurunan ini terjadi karena adanya kandungan flavonoid dan steroid yang terdapat dalam ekstrak etanol daun keji beling. Flavonoid dianggap memiliki potensi untuk meningkatkan fosforilasi tirosin kinase pada substrat reseptor insulin, yang pada gilirannya merangsang aktivitas enzim PI3-kinase. Enzim ini bertanggung jawab untuk membentuk dan memindahkan protein GLUT4 ke membran sel, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu senyawa flavonoid dapat membantu meningkatkan produksi insulin dan mengurangi resistensi insulin. Sementara itu, steroid memiliki kemampuan sebagai agen

antihyperglykemik dengan merangsang pelepasan insulin dari pankreas [2].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun keji beling (*Strobilanthes crispus* Blume.) memiliki aktivitas terhadap peningkatan sensitivitas insulin yang disebabkan oleh pakan tinggi lemak dan fruktosa, dengan dosis yang paling efektif adalah 150 mg/kgBB.

SARAN

Adapun saran dari penelitian ini yaitu perlunya penelitian lebih mendalam tentang aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun keji beling pada model hewan diabetes dengan menggunakan metode pakan tinggi lemak dan fruktosa. Selain itu, perlu juga dilakukan evaluasi lebih lanjut terkait pemberian pakan tersebut, mengingat proses peningkatan kadar gula dalam percobaan memerlukan waktu yang cukup panjang. Selain aspek itu, penting untuk menjelajahi potensi pemanfaatan tanaman daun keji beling dalam meningkatkan kualitas hidup masyarakat, yang pada gilirannya dapat membantu mengurangi ketergantungan terhadap impor bahan baku.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada seluruh pihak yang sudah membantu di penelitian dan penyusunan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adriawan, I. R., Andrie, M., Susilowati, R., Pramono, S., & Nugroho, A. E. (2014). Homa-Ir Index

Evaluation on Antidiabetes Mellitus Effect Of *Andrographis paniculata* (Burm. F.) Nees Purified Extract and Andrographolide. *Traditional Medicine Journal*, 19(1), 19-23.

2. Baynes, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*, 6(5), 1-9.
3. Amriani, A., Fitrya., Novita, RP., Caniago, D. (2021). Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol akar kabau (*Archidendron bubalinum* (Jack) I.C. Nielsen) terhadap tikus putih jantan yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*, 23 (2), 102-109.
4. Departemen Kesehatan RI. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta.
5. International Diabetes Federation (IDF). International Diabetic Federation Diabetic Atlas 10th Edition. IDF; 2021.
6. Nonci, FY., Leboe, DW., Armilla. (2016). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Keji Beling (*Strobilanthes Crispus* Linn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *JF FIK UINAM*, Vol.4.
7. Muhammad, A.A., 2018. Resistensi Insulin Dan Disfungsi Sekresi Insulin Sebagai Faktor Penyebab Diabetes



- Melitus tipe 2. *J. Kesehat. Masy.* 8, 173–178.
8. Nurmalasari, Y., Rafie, R., Warganegara, E., & Herwisdiane, I. M. Pengaruh Pemberian Ekstrak Habbatussauda Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Galur Wistar Jantan Yang Diinduksi Aloksan Sebagai Upaya Preventif Hiperglikemia.
 9. Rahmawati, R. D., & Kusumastuti, A. C. (2015). Pengaruh Pemberian Sari Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Sprague Dawley (Doctoral Dissertation, Diponegoro University).
 10. Roosheroe, A.G., Setiati, S., Istanti, R., 2012. Insulin resistance as one of indicators for metabolic syndrome and its associated factors in Indonesian elderly. *Acta Med. Indones.* 44, 199–206.