

[ARTIKEL REVIEW]

THE EFFECT OF *PIPER CROCATUM* LEAVES TO GLUCOSE SERUM LEVEL

Budiman

Faculty of Medicine, Lampung University

Abstract

Diabetics in Indonesia continues to increase. Based on data from the World Health Organization (WHO), Indonesia is the fourth country in the world after the United States, India, and China, whose population is a lot of suffering from diabetes. WHO predicts rise in diabetes from 8.4 million in 2000 to 22 million by 2030. There are several chemical constituents in red betel leaf, including karvakrol, eugenol, saponins, polyphenols and flavonoids. Flavonoids and polyphenols are antioxidants, so have antihyperglycemic activity. This experiment was an laboratoric experimental research with pretest and posttest control group design. Statistical analysis results showed a decrease in blood glucose levels were significant in the positive control group, the dose of piper crocatum extract I, II, III, and there are significant differences between the groups premises distilled piper crocatum extract. Red betel leaf extract against alloxan-induced rats decreased blood glucose levels were significantly ($p < 0.05$).

Keywords : Alloxan, Diabetes, Glucose, *Piper Crocatum*

Abstrak

Penderita diabetes di Indonesia terus meningkat. Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), Indonesia merupakan negara keempat di dunia setelah Amerika Serikat, India, dan China yang penduduknya banyak menderita diabetes. WHO memprediksi kenaikan angka diabetes dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 22 juta pada tahun 2030. Terdapat beberapa kandungan kimia didalam daun sirih merah, diantaranya karvakrol, eugenol, saponin, polifenol dan flavonoid. Senyawa flavonoid dan polifenol bersifat antioksidan, sehingga memiliki aktivitas antihiperqlikemik. Penelitian yang akan dilakukan ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan pretest dan posttest dengan desain grup kontrol. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada kelompok kontrol positif, ekstrak daun sirih merah dosis I,II,III serta terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok aquades denga ekstrak daun sirih merah. Pemberian ekstrak daun sirih merah terhadap tikus putih yang diinduksi aloksan terjadi penurunan kadar glukosa darah yang bermakna ($p < 0,05$).

Kata kunci : Aloksan, Diabetes, Gula, *Piper Crocatum*

...

Korespondensi : Budiman | Salimridwanto@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan salah satu kelainan metabolisme karbohidrat yang disebabkan oleh terjadinya kerusakan pada sel-sel pulau langerhans dalam kelenjar pankreas, sehingga hormon insulin disekresikan dalam jumlah yang sedikit, atau tidak sama sekali. Diabetes melitus juga dapat disebabkan oleh terjadinya penurunan sensitifitas reseptor hormon insulin pada sel target. Diabetes melitus

termasuk penyakit degeneratif kronis yang tidak menular. Tercatat pada tahun 2000, Indonesia menduduki peringkat keempat dunia dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 8,4 juta jiwa dan diperkirakan terus bertambah hingga mencapai angka 21,3 juta jiwa di tahun 2030.¹

Salah satu tanaman yang dipakai masyarakat Indonesia sebagai bahan obat tradisional adalah daun sirih merah (*Piper crocatum*). Banyak khasiat dari



tanaman sirih merah ini, seperti: senyawa flavonoid dan polovenolad yang dapat berfungsi sebagai antioksidan, antidiabetik, anti kanker, antiseptik dan anti-inflamasi.²

ISI

Antioksidan adalah senyawa yang secara alami terdapat dalam hampir semua bahan makanan, karena bahan makanan dapat mengalami degradasi baik secara fisik maupun kimia sehingga fungsinya berkurang, untuk itu perlu ditambahkan antioksidan dari luar untuk melindungi bahan makanan dari reaksi oksidasi. Antioksidan diperlukan untuk mengawetkan makanan yang mengandung minyak atau lemak dengan nilai gizi dari makanan itu tidak berkurang.³

Sirih merah banyak ditemui di Indonesia sebagai tanaman obat-obatan. Hal ini dikarenakan sirih merah memiliki sifat antijamur yang merupakan komponen yang dibutuhkan untuk memperlambat bakteri patogen. Dalam daun sirih merah terkandung senyawa fitokimia yakni minyak atsiri, alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid.⁴

Beberapa manfaat dalam penelitian mencakup daun sirih merah ini sudah dilakukan beberapa penelitian, diantaranya sebagai antitrichomonas vaginalis. Hasil pengujian aktivitas antitrichomonas ekstrak etanol daun sirih merah menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak yang digunakan maka semakin banyak pula jumlah sel T. vaginalis yang mati. Kematian sel T. Vaginalis tersebut ditandai dengan tidak adanya pergerakan dari sel tersebut. Konsentrasi hambat minimum ekstrak sirih merah terhadap T. vaginalis terletak antara 2,5-5%.⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Safitri dan Fahma (2008) menunjukkan bahwa pemberian air rebus sirih merah dosis 20g/kgBB selama 10 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus sebesar 37,4%. Dalam penelitian ini juga dibandingkan antara air rebusan daun sirih merah dan obat hipoglikemik oral yaitu glibenklamid. Hasil yang didapat ternyata air rebusan sirih merah memiliki efek antihiperglikemik yang tidak jauh berbeda dengan glibenklamid ($p < 0,05$). Glibenklamid merupakan salah satu obat antidiabetik golongan sulfonilurea generasi kedua dan banyak digunakan di Indonesia. Obat ini mampu merangsang sel beta pankreas untuk menghasilkan dan mengeluarkan hormon insulin. Efek samping yang penting akibat obat ini adalah penurunan kadar glukosa darah yang tajam hingga kurang dari 60mg/dl, disebut sebagai hipoglikemia.⁶

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya efek antihiperglikemik ekstrak daun sirih (*Piper Crocatum*) terhadap kadar darah tikus putih diabetes yang diinduksi aloksan. Penelitian yang dilakukan Pramadita Widha Wardhana merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan *pretest* dan *posttest* dengan desain grup kontrol. Hewan uji yang dicoba pada penelitian kali ini adalah tikus putih (*Rattus Novergicus*) jantan galur wistar sebanyak 30 ekor dengan berat rata-rata 200 gram dan berumur rata-rata 2 bulan. Pengambilan sampel sebanyak 30 ekor dengan *purposive random sampling*. Sampel diambil menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 1 ekor tikus cadangan dan 5 yang diuji. Untuk mengetahui besar sampel tiap-tiap kelompok digunakan



rumus federer yaitu $(n-1) (t-1) > 15$. Setelah didapatkan hasilnya yaitu 4.75 maka tiap-tiap kelompok dibulatkan menjadi 5 ekor tikus dalam satu kelompok. Variabel *independent* dalam penelitian ini adalah ekstrak daun sirih merah (*piper crocatum*) dan sebagai variabel *dependent* yaitu kadar gula darah tikus putih.⁷

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang tikus, spuit injeksi, sonde oral, pipa hematokrit, tabung reaksi dan alat penghitung kadar glukosa, sedangkan bahan yang digunakan yaitu tikus putih, aloksan, ekstrak daun sirih merah, pakan standar, akuades dan alkohol. Rancangan penelitian yang akan dilakukan yaitu empat hari sebelum perlakuan seluruh kelompok tikus dilakukan adaptasi sebelum diberikan perlakuan. Pada hari perlakuan dihitung kadar gula darah tikus seluruh kelompok kemudian dilanjutkan dengan pemberian aloksan. Tiga hari setelah diinjeksi aloksan kadar gula darah tikus putih diukur kembali dimana sebelumnya sudah dipuasakan selama 18 jam. Setelah dilakukan pengukuran tiap-tiap kelompok tikus akan diberi perlakuan. Pada kelompok pertama diberikan metformin sebagai kontrol positif, kelompok 2 diberikan aquadest sebagai kontrol negatif, kelompok 3 diberikan 50% ekstrak daun sirih merah, kelompok 4 diberikan 100% ekstrak daun sirih merah dan kelompok 5 diberikan 200% ekstrak daun sirih merah. Pemberian perlakuan dilakukan hingga hari ke-13 dan dilakukan pengukuran setelah dipuasakan sebelumnya.⁷

Untuk mengetahui efektivitas perlakuan dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih, maka

dilakukan uji t berpasangan antara kadar glukosa darah sebelum dan sesudah pemberian aloksan pada masing-masing kelompok. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa terdapat perbedaan kenaikan kadar glukosa darah tikus putih yang bermakna setelah pemberian aloksan. Penurunan kadar glukosa darah tikus putih pada ketiga tingkatan dosis Sirih Merah yang diberikan tidak berbeda jauh antar dosis yang satu dengan yanglain. Begitu pula jika penurunan kadar glukosa darah tikus putih pada ketiga tingkatan dosis Sirih Merah dibandingkan dengan metformin menunjukkan perbedaan yang tidak begitu jauh. Hasil penelitian tersebut di atas selanjutnya dilakukan uji *one way Anova* yang kemudian dilakukan uji *post hoc*. Uji *Anova* dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata kadar glukosa darah yang signifikan diantara kelima kelompok perlakuan. Uji *post hoc* dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan diantara dua kelompok uji glukosa darah, yaitu kelompok sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan. Nilai p dari kelima kelompok tersebut lebih dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa sebaran data kelima kelompok tersebut adalah normal. Nilai p yang didapatkan dari uji *Homogeneity of Variances* adalah 0,646. Nilai tersebut lebih besar dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa varians data antar kelompok sama. Untuk itu syarat ketiga terpenuhi. Ketiga syarat uji *one-way Anova* telah terpenuhi sehingga uji tersebut dapat dilaksanakan. Hasil uji *one-way Anova* dapat dilihat pada Lampiran 3 Nilai p yang didapatkan adalah 0,005 ($p < 0,05$) yang



menunjukkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah sesudah perlakuan antara dua kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan, maka harus dilakukan uji *post hoc*.⁷

Pada penelitian Wardhana P W (2010), dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan menunjukkan penurunan yang bermakna dan peningkatan dosis yang dilakukan tidak berbanding lurus dengan penurunan kadar glukosa darah.⁷

Efek penurunan kadar glukosa darah tikus selain disebabkan oleh hal tersebut diatas juga mungkin disebabkan karena pengaruh antioksidan yang terdapat pada daun Sirih Merah. Antioksidan berfungsi untuk melawan radikal bebas yang diakibatkan oleh kondisi hiperglikemia, di mana kondisi hiperglikemia menginduksi pembentukan radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida, *nitric oxide*, dan radikal hidroksil.⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dewi *et al* (2014), ditemukan bahwa pada dosis tertentu piper crocatum dapat menyerupai obat yang biasa digunakan dalam dunia kedokteran dalam mengobati penyakit diabetes mellitus. Pada penelitian ini menyebutkan bahwa ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% pada dosis 50 mg/kg bb dan dosis 100 mg/kg bb, mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novvergicus*) sebanding dengan pemberian glibenklamid 0,02% (dosis 1 ml/kg bb).⁹

Sedangkan menurut hasil penelitian Maryani (2014), pengaruh rebusan daun sirihmerah terhadap perubahan kadar guladarah puasa pada klien dengan Diabetes Mellitus di Kelurahan Tarok Dipo Kota Bukittinggi Tahun 2014, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut : (1) Sebelum diberikan rebusan daun sirih merah (pre-test), rata-rata 9 kadar gula darah puasa responden adalah 195.73 mg/dl. (2) Setelah diberikan rebusan daun sirih merah (post-test), rata-rata kadar gula darah puasa responden adalah 176.07 mg/dl. (3) Ada pengaruh rebusan daun sirih merah terhadap perubahan kadar gula darah puasa pada klien dengan Diabetes Mellitus di Kelurahan Tarok Dipo Kota Bukittinggi Tahun 2014 dengan signifikasi p value = 0,000 ($p < 0,05$)¹⁰. Sedangkan pada penelitian lainnya yang dilakukan terhadap manusiakhhususnya lansia dilakukan oleh Setyadi K (2012), didapatkan bahwa: (1) Rata-rata kadar glukosa darah pada lansia penderita diabetes mellitus sebelum diberikan perlakuan pada kelompok intervensi sebesar 330,60 mg/dl dan kelompok sebesar 321,13 mg/dl. (2) Rata-rata kadar glukosa darah pada lansia penderita diabetes mellitus sesudah diberikan perlakuan pada kelompok intervensi sebesar 274,73 mg/dl dan kelompok kontrol sebesar 322,80 mg/dl. (3) Ada perbedaan yang signifikan kadar glukosa darah pada kelompok intervensi sebelum dan setelah diberikan terapi rebusan daun sirih merah pada kelompok intervensi ($p \text{ value} = 0,000 < (\alpha = 0,005)$). (4) Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol yang diberikan air putih pada akhir penelitian ($p \text{ value} = 0,628 > (\alpha = 0,05)$).



(5) Ada pengaruh pemberian terapi rebusan daun sirih merah terhadap kadar glukosa darah di Desa Candirejo Kecamatan Ungaran Barat Kabupaten Semarang ($p \text{ value} = 0,000$) $< (\alpha=0,005)$.¹¹ Sebagai obat untuk menurunkan kadar gula darah (antidiabetik), untuk mengetahui penggunaan herbal ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) aman dikonsumsi maka tulisan ini dibuat untuk mendeskripsikan studi pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap gangguan struktur dilihat dari gambaran mikroskopis ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus yang diinduksi aloksan. Penelitian yang dilakukan Yulinta *et al* (2013), menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB tidak toksik terhadap gambaran mikroskopis ginjal tikus putih diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.²

Salah satu syarat agar suatu calon obat dapat dipakai dalam praktek kedokteran dan pelayanan kesehatan formal (fitofarmaka) adalah jika bahan baku tersebut terbukti aman dan memberikan manfaat klinik. Untuk membuktikan keamanan dan manfaat ini, maka telah dikembangkan perangkat pengujian secara ilmiah yang mencakup : (1) Uji farmakologi (pembuktian efek atau pengaruh obat), (2) Uji toksikologi (pembuktian syarat keamanan obat secara formal), dan (3) Uji klinik (manfaat pencegahan dan penyembuhan penyakit atau gejala penyakit). Pengujian bahan obat dimaksud agar obat-obat yang dipakai dalam praktek klinik pada manusia dapat dipertanggungjawabkan khasiat, manfaat, serta keamanannya secara

ilmiah. Uji toksisitas digunakan untuk mengetahui tingkat keamanan obat bagi tubuh. Uji toksisitas ada 2 yaitu uji toksisitas akut dan uji toksisitas kronis. Uji toksisitas akut sangat penting untuk mengukur dan mengevaluasi karakteristik toksik dari suatu bahan kimia. Uji ini dapat menyediakan informasi tentang bahaya kesehatan manusia yang berasal dari bahan kimia yang terpapar dalam tubuh pada waktu pendek melalui jalur oral. Sementara uji toksisitas kronis dilakukan untuk mengetahui efek jangka panjang obat. Parameter yang sering digunakan adalah adanya perubahan pada hati dan ginjal baik secara struktural maupun fungsional. Hati sebagai organ metabolisme utama yang sering mengalami kerusakan karena obat itu sendiri. Sementara itu, ginjal merupakan organ ekskresi utama yang sangat penting untuk mengeluarkan sisa metabolisme tubuh, seperti zat-zat toksik yang masuk ke dalam tubuh baik sengaja maupun tidak termasuk obat.¹²

Pemeriksaan aktivitas ALT dan AST dilakukan pada tikus yang dianestesi terlebih dahulu menggunakan kloroform untuk memudahkan pengambilan darah. Darah diambil intracardial menggunakan spuit sebanyak 3 mL. Darah dimasukkan ke dalam *vacum tube* yang telah berisi antikoagulan EDTA kemudian digoyang membentuk angka delapan agar antikoagulan tercampur merata. Temperatur dijaga tetap dingin dengan meletakkannya pada termos yang berisi es. Pemeriksaan ALT dan AST dilakukan dengan *Reflovet plus machine* menggunakan *Reflotron KIT*. Darah diambil menggunakan pipet *reflovet*



sebanyak 28,0-30,5 mikroliter, kemudian letakkan pada *stick Reflotron* dan masukkan ke dalam *Reflovet plus machine*. Setelah 124 detik, hasilnya dapat dibaca pada layar yang ditampilkan.¹³ Data yang diperoleh kemudian ditabulasi dan dianalisis menggunakan sidik.¹⁴

SIMPULAN

Berdasarkan berbagai hasil penelitian yang ada diatas dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar glukosa darah oleh piper crocatum tikus putih yang diinduksi alloksan menunjukkan penurunan yang bermakna, serta efek toksisitas piper crocatum terhadap patologi ginjal tidak bersifat toksik, sehingga piper crocatum dapat dijadikan alternatif pengobatan terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih.

DAFTAR PUSTAKA

- Kendran, A. S., Gelgel, K. P., Pertiwi, N. W., Anthara S M, Dharmayuda, A. G., Anggreni N. Toksisitas ekstrak daun sirih merah pada tikus putih penderita diabetes mellitus. Universitas Udayana. 2013. [cited 2014 Nov 18];14(4):527-9. Available from: <http://ojs.unud.ac.id/index.php/jvet/article/view/7689>
- Yulinta N.M.R., Gelgel K.T.P. Kardenia I.M. Efek toksisitas ekstrak daun sirih merah terhadap gambaran mikroskopis ginjal tikus putih diabetik yang diinduksi aloksan. 2013. [cited 2014 Nov 20];5(2):114-5. Available from: <http://ojs.unud.ac.id/index.php/buletinvet/article/view/7196>.
- Hermiati., Rusli., Manalu, N. Y., Sinaga, M, S. Ekstrak daun sirih hijau dan merah sebagai antioksidan pada minyak kelapa. 2013. [Cited 2014 Dec 06]. Available from: <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=58748&val=4138>
- Nisa, G. K., Nugroho, W, A., Hendrawan, Y., Ekstraksi daun sirih merah (piper crocatum) dengan metode microwave assisted extraction (MAE). 2014. [Cited 2014 Dec 06];2(1):72-4. Available from: <http://jbkt.ub.ac.id/index.php/jbkt/article/view/134>
- Kusuma, S, A.G., Widyastuti, S., Budiman, F. uji aktivitas ekstrak etanol sirih merah (piper crocatum) terhadap trichomonas vaginalis. 2008 [cited 2014 Dec 07]:4-5. Available from: http://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2011/09/pustaka_unpad_Uji_Aktivitas_Ekstrak_Etanol.pdf
- Safitri M., Fahma F. Wirdani P. Analisis Proksimat Dan Toksisitas Akut Ekstrak Daun Sirih Merah Yang Berpotensi Sebagai Anti Diabetes. 2012. [cited 2014 Nov 20];7(1):43-4. Available from: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/jgizipangan>
- Wardhana P.W. Efek hiperglikemik ekstrak daun sirih merah terhadap tikus putih. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Surakarta. 2010.
- Robertson, R. P., J. Harmon, P. O., Tran, Y. Tanaka, and H. Takahashi. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. 2003. [cited 2014 Nov 17];52(3):581-7 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606496>
- Dewi, Y. F., Anthara, S, M, Dharmayudha, A, G, O. Efektifitas ekstrak daun sirih merah (piper crocatum) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*rattus novergicus*) yang diinduksi alloksan. Buletin veteriner udayana. 201. [cited 2014 Dec 11];6(1):75-8. Available from: ojs.unud.ac.id/index.php/buletinvet/article/view/7689
- Maryani, Y. Pengaruh rebusan daun sirih merah (piper crocatum) terhadap perubahan kadar gula darah puasa pada klien dengan diabetes mellitus di kelurahan Tarok Dipo Kota Bukittinggi tahun 2014. Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat. 2014. [cited 2014 Dec 11];(1):3-5. Available from: <http://jurnal.umsb.ac.id/wp-content/uploads/2014/09/Journal-Yuni-PDF.pdf>
- Setyadi, K., Rosalina., Mawardika T. Pengaruh rebusan daun sirih merah (piper crocatum) terhadap penurunan kadar gula darah lansia penderita diabetes melitus di desa candirejo kecamatan Ungaran Barat. PSIK STIKES NGUDI WALUYO Ungaran. 2012.



- [cited 2014 Dec 11];(1):8-9. Available from: <http://perpusnwu.web.id/karyailmiah/documents/3428.pdf>
12. Meyes PA, Granner DK, Rodwell VW, MartinDW. Biokimia. Alih Bahasa : Iyan Darmawan. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. 1991 .
13. Roche. Reflotron®. UK : Roche Diagnostic Ltd. 2004.
14. Steel RGD. Torrie JH. Prinsip prosedur statistika suatu pendekatan biometrik. Edisi kedua. Jakarta. PT. Gramedia. 1980.

