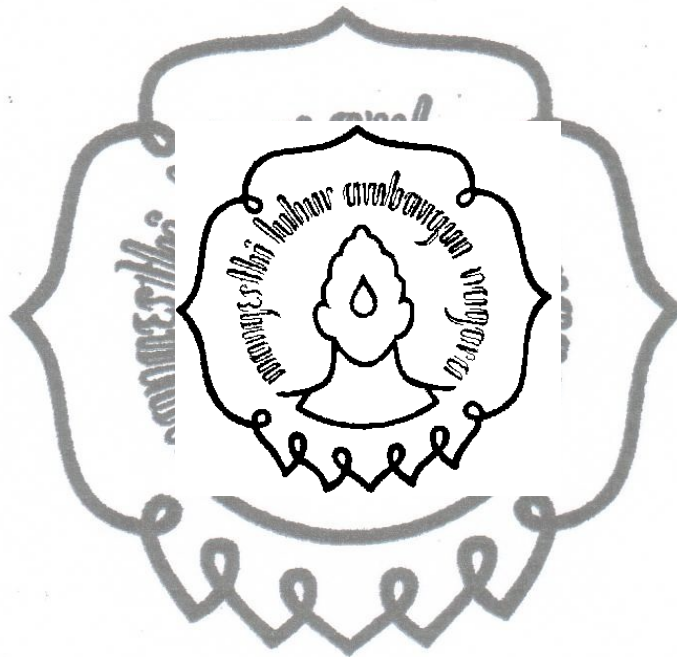


**EFEK ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH  
(*Piper crocatum*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**PRIMADITA WIDHA WARDHANA**

**G.0007132**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

**Surakarta**

**2010**

*commit to user*

**PERSETUJUAN**

**Skripsi dengan judul: Efek Antihiperqlikemik Ekstrak Daun Sirih Merah  
(*Piper crocatum*) pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)**

Primadita Widha Wardhana, G.0007132, Tahun 2010

Telah disetujui untuk dipertahankan di hadapan **Tim Ujian Skripsi** Fakultas  
Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Pada Hari ..., Tanggal ..... 2010

Pembimbing Utama

Penguji Utama

**Nur Hafidha Hikmayani, dr., M.ClinEpid**

NIP 19761225 200501 2 001

Pembimbing Pendamping

**Samigun, dr., SU., P.Fark.**

NIP 19470707 197609 1 001

Anggota Penguji

**Vicky Eko N.H., M.Sc., SpTHT-KL**

NIP 19770914 200501 1 001

**H. Endang Sutisna S., dr., M.Kes.**

NIP 19560320 198312 1 002

Tim Skripsi

**Nur Hafidha Hikmayani, dr., M.ClinEpid**

NIP 19761225 200501 2 001

*commit to user*

## PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta,....Desember 2010

Primadita Widha Wardhana

NIM: G.0007132



*commit to user*

## ABSTRAK

**Primadita Widha Wardhana, G0007132, 2010**, Efek Antihiperlikemik Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*), Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

**Tujuan Penelitian:** Untuk mengetahui efek antihiperlikemik ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap kadar gula darah pada tikus putih diabetes yang diinduksi aloksan.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan *pretest and posttest with control group design*. Hewan uji yang digunakan adalah 30 ekor tikus putih jantan Wistar, berat rata-rata 200 gram, usia 2 bulan, terbagi dalam 5 kelompok dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Hari pertama, setiap kelompok diberi aloksan 150mg/kg BB selama 3 hari. Hari ke-5 sampai ke-13 diberikan perlakuan pada tiap kelompok. Kelompok 1 diberi diet standar dan metformin 12,6 mg. Kelompok 2 diberi diet standar dan aquadest. Kelompok 3 diberi ekstrak daun sirih merah 322 mg/200 g BB. Kelompok 4 diberi ekstrak daun sirih merah 644 mg/200 g BB. Kelompok 5 diberi ekstrak daun sirih merah 1288 mg/200 g BB. Hari ke-4 dan ke-13, semua tikus kelompok 1, 2, 3, 4, dan 5 diambil darahnya dari pleksus vena orbita untuk diukur kadar glukosa darahnya. Data yang terkumpul dianalisis secara statistik dengan uji *Anova* dan uji *post hoc*.

**Hasil penelitian:** Hasil analisis statistik menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada kelompok kontrol positif, ekstrak daun sirih merah dosis I, II, dan III serta terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok ekstrak daun sirih merah dan kelompok aquades.

**Simpulan:** Pemberian ekstrak daun sirih merah terhadap tikus putih yang diinduksi aloksan terjadi penurunan kadar glukosa darah yang bermakna ( $p < 0,05$ ).

---

**Kata kunci:** ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) – kadar glukosa darah – aloksan

## ABSTRACT

**Primadita Widha Wardhana, G0007132, 2010, The Effect of *Piper Crocatum* de Wit Leaves Extract to Glucose Serum Level of White Rat (*Rattus norvegicus*) Induced by Alloxan, Medical Faculty of Sebelas Maret University, Surakarta.**

**Objective:** The aim of this experiment is to know whether there is an effect of *Piper crocatum* de Wit leaves extract to glucose blood level of white rat (*Rattus norvegicus*) induced by alloxan.

**Methods:** This experiment was an laboratoric experiment with pretest and posttest with control group design. Samples were 30 male Wistar rats, 200 gram, 2 months, divided into 5 group and each group consist of 6 rats. At the day 1<sup>st</sup>, each group injected by alloxan subcutan with doze 150 mg/kg b.w. for 3 days. At the day 5<sup>th</sup> until 18<sup>th</sup>, each group was given treatment. Group 1 was given by standard diet and metformin 12,6 mg. Group 2 was given by standard diet and aquadest . Group 3 was given by *Piper crocatum* leaves extract 322 mg/200 g b.w. Group 4 was given by *Piper crocatum* leaves extract 644 mg/200 g b.w. Group 5 was given by *Piper crocatum* leaves extract 1288 mg/200 g b.w. At the day 4<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup>, the animal's blood were collected from rat orbitalis plexus vein and serum was separated for the estimations of glucose serum level. The level of glucose serum was measured. Statistical analysis was performed by one way Anova and post hoc test.

**Results:** Statistical analysis results showed that there was a significant decreasing of glucose serum level in positive control group, *Piper crocatum* leaves extract dose I, dose II, and dose III and there was a significant difference between sirih merah leaves extract groups and aquadest group.

**Conclusion:** *Piper crocatum* leaves extract had a significant ( $p < 0,05$ ) glucose serum level decrease of white rat (*Rattus norvegicus*) induced by alloxan.

---

**Keywords:** *Piper crocatum* leaves extract – glucose serum level – alloxan

## PRAKATA

Segala puji bagi Allah, atas rahmat dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Efek Antihiperlikemik Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”**. Shalawat dan salam terkirim kepada Rasulullah Shalallahu ‘Alaihi Wa Sallam dan orang-orang yang senantiasa mengikuti sunnahnya.

Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan program pendidikan dokter di FK UNS Surakarta. Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis tak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. A.A. Subijanto, dr., M.S, selaku Dekan FK UNS Surakarta.
  2. Muthmainah, dr., M.Kes, selaku Ketua Tim Skripsi FK UNS Surakarta.
  3. Nur Hafidha Hikmayani, dr., M.ClinEpid, selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan dan motivasi bagi penulis dalam penelitian ini.
  4. Vicky Eko N.H., dr., M.Sc., SpTHT-KL, selaku Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan dan motivasi bagi penulis dalam penelitian ini.
  5. Samigun, dr., SU., P.Fark., selaku Penguji Utama yang telah memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
  6. H. Endang Sutisna S., dr., M.Kes., selaku Penguji Pendamping yang telah memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
  7. Seluruh dosen dan staf Laboratorium Farmakologi dan Bagian Skripsi FK UNS Surakarta.
  8. Seluruh staf LPPT UGM Yogyakarta yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan ekstrak dan pihak USB dalam jalannya penelitian.
  9. Ibu (Dwi Sumarmi Srihayati, S.Pd.) dan Bapak (Drs. Wardal) tercinta, serta Adikku (Sintya Andhika Wardhana) tersayang; atas doa, saran, dan motivasi di setiap waktu pada penulis.
  10. Sahabat-sahabatku yang tak tergantikan Fifi, Bety, Sari, Marscha, Dito, Iqbal, Markus, Fenda, Christ, Bijak dan Narto yang telah memberikan dukungan dan motivasi serta selalu setia menemani dan membantu penulis dalam suka dan duka.
  11. Teman-teman Wisma Nurul Fikri, LKMI, dan Komedian 2007 atas kebersamaan yang tak terlupakan selama ini.
  12. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.
- Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Primadita Widha Wardhana

Surakarta, Desember 2010

*commit to user*

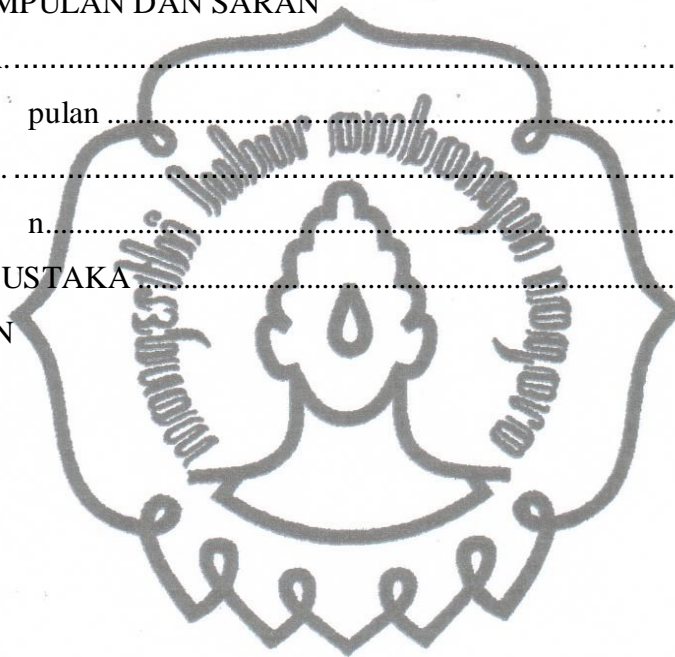
## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A.....	Lata
r Belakang Masalah .....	1
B.....	Ru
musan Masalah .....	3
C.....	Tuj
uan Penelitian.....	4
D.....	Man
faat Penelitian .....	4
<b>BAB II LANDASAN TEORI</b>	
A.....	Tinj
auan Pustaka.....	5
1.....	Siri
h Merah.....	5
2.....	Dia
betes Melitus .....	8
3.....	Tera
pi Farmakologi Diabetes melitus .....	14
4.....	Alo
ksan .....	18
B.....	Ker
angka Pemikiran.....	21

C.....	Hip
otesis .....	21
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A.....	Jeni
s Penelitian .....	22
B.....	Lok
asi Penelitian .....	22
C.....	Subj
ek Penelitian .....	22
D.....	Tek
nik Sampling .....	22
E.....	Iden
ifikasi Variabel Penelitian .....	23
F.....	Defi
nisi Operasional Variabel Penelitian .....	23
1.....	Vari
abel Bebas .....	23
2.....	Vari
abel Terikat.....	24
3.....	Vari
abel Luar.....	25
G.....	Ran
angan Penelitian .....	26
H.....	Alat
yang Digunakan .....	27
I.....	Bah
an Penelitian .....	27
J.....	Car
a Kerja.....	28
K.....	Tek
nik Analisis Data Statistik.....	29



BAB IV HASIL PENELITIAN	
A. ....	Hasi
l Penelitian .....	30
B. ....	Ana
lisis Data .....	32
BAB V PEMBAHASAN .....	37
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	
A. ....	Sim
pulan .....	40
B. ....	Sara
n .....	40
DAFTAR PUSTAKA .....	41
LAMPIRAN	



## DAFTAR TABEL

- Tabel 1.** Hasil Uji t Berpasangan Kelima Kelompok Perlakuan
- Tabel 2.** Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Putih
- Tabel 3.** Hasil Uji Normalitas Kelima Kelompok Perlakuan
- Tabel 4.** Ringkasan Hasil Uji *Post Hoc*
- Tabel 5.** Nilai Konversi Dosis Manusia ke Hewan
- Tabel 6.** Daftar Volume Maksimal Bahan Uji pada Pemberian Secara Peroral
- Tabel 7.** Hasi; Uji Normalitas
- Tabel 8.** Hasil Uji Homogenitas
- Tabel 9.** Hasil Uji Anova
- Tabel 10.** Hasil Uji Post Hoc

## DAFTAR GAMBAR

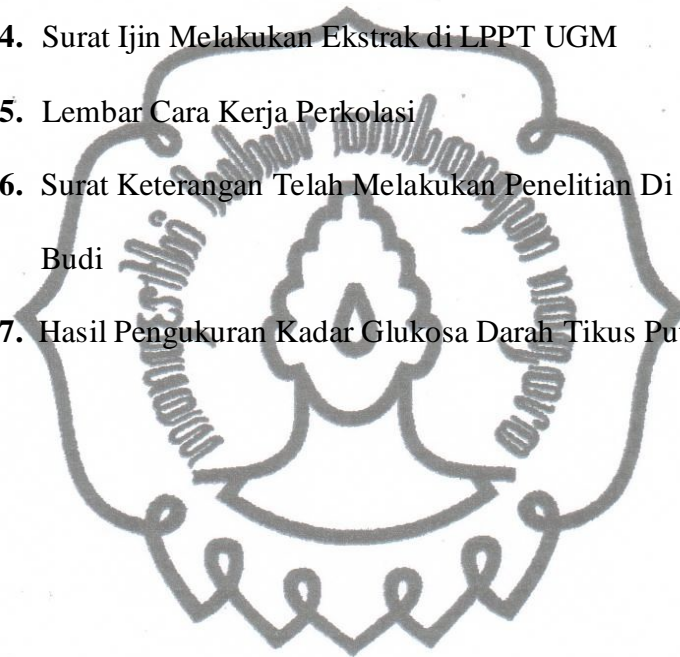
- Gambar 1.** Daun Sirih Merah  
**Gambar 2.** Skema Kerangka Pemikiran  
**Gambar 3.** Skema Rancangan Penelitian



*commit to user*

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Tabel Konversi Dosis untuk Manusia dan Hewan
- Lampiran 2.** Tabel Volume Maksimal Bahan Uji Peroral untuk Hewan Coba
- Lampiran 3.** Hasil Uji Statistik
- Lampiran 4.** Surat Ijin Melakukan Ekstrak di LPPT UGM
- Lampiran 5.** Lembar Cara Kerja Perkolasi
- Lampiran 6.** Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian Di Universitas Setia Budi
- Lampiran 7.** Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Putih





*commit to user*

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus atau lebih populer disebut sebagai diabetes, adalah penyakit metabolik yang berlangsung kronik progresif, dengan gejala hiperglikemia (kadar gula darah lebih dari normal) yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya (American Diabetes Association, 2004).

Hiperglikemia yang terjadi biasanya berhubungan dengan kerusakan sel-sel beta pankreas penghasil insulin. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh faktor genetik, infeksi virus seperti virus *Coxsackie*, reaksi autoimun berupa serangan antibodi terhadap sel-sel beta, zat diabetogenik seperti streptozotocin dan alloxan, dan radikal bebas. Radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida, nitrit oksida, dan hidroksil merusaknya, maka jumlah insulin akan berkurang atau tidak ada. Hal ini akan menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menumpuk di darah sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemia. Dalam kasus ini, antioksidan diperlukan untuk melawan radikal bebas (Roivainen *et al.*, 2000; Szkudelski, 2001; Koczwara *et al.*, 2004; Robertson *et al.*, 2004).

Belakangan ini komponen bahan aktif seperti flavonoid dari berbagai jenis tanaman telah dilaporkan mempunyai aktivitas biologis yang berguna sebagai antioksidan. Salah satu contoh tanaman tersebut adalah Sirih Merah (*Piper crocatum*).

Sirih Merah yang dikenal sebagai tanaman hias yang eksotis, ternyata memiliki kandungan-kandungan yang bersifat antioksidan sehingga dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diabetes melitus. Air rebusan daun Sirih Merah ternyata mengandung senyawa fenolik aktif golongan alkaloid, flavonoid, dan tanin. Golongan senyawa fenolik tersebut telah banyak diteliti peranannya sebagai senyawa antioksidan. Selain mudah dikembangbiakkan di halaman rumah, efek samping yang ditimbulkan dari Sirih Merah ini jauh lebih kecil dibandingkan dengan obat hipoglikemik oral bahkan tidak ada sama sekali (Sudewo, 2007).

Penelitian yang dilakukan oleh Safhitri dan Fahma (2008) menunjukkan bahwa pemberian air rebusan Sirih Merah dosis 20 g/kg BB 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 sulfoniluria 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 ialah penurunan kadar glukosa darah yang tajam hingga kurang dari 60 mg/dl, disebut sebagai hipoglikemia. Hipoglikemia ini sangat berbahaya apabila tidak segera ditangani. Risiko hipoglikemia akan lebih mengancam bila glibenklamid diberikan pada malam hari, karena bisa terjadi *silent nocturnal hypoglikemia*. Karena risiko hipoglikemik tersebut, *American Diabetes Association* dan *European Association for the Study of Diabetes* merekomendasikan bahwa lini pertama terapi farmakologis diabetes adalah dengan metformin (Aswin, 2009).

Metformin bekerja dengan cara mencegah hati membuat dan mengeluarkan glukosa ke dalam darah, serta membuat sel otot lebih peka terhadap insulin. Selain tidak menyebabkan hipoglikemia, metformin dilaporkan efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa, memperbaiki profil lipid dan menurunkan resistensi insulin.

Pemakaian glibenklamid pada penelitian sebelumnya dirasakan kurang tepat sehingga perlu dilakukan riset lain dengan menggunakan metformin sebagai kontrol positifnya.

Mengingat radikal bebas merupakan salah satu penyebab timbulnya diabetes melitus dan juga kandungan dari Sirih Merah yang dapat berfungsi sebagai antioksidan, maka penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah Sirih Merah memiliki khasiat sebagai antihiperglikemik sehingga dapat digunakan sebagai terapi alternatif pengobatan diabetes melitus.



**B. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap kadar gula darah tikus putih?

**C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ada tidaknya efek antihiperqlikemik ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap kadar gula darah pada tikus putih diabetes yang diinduksi aloksan.

**D. Manfaat Penelitian**

## 1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian berbagai dosis ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap kadar gula darah tikus putih diabetes.

## 2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya untuk pengembangan potensi Sirih Merah sebagai obat alternatif bagi penderita diabetes melitus.

## BAB II

### LANDASAN TEORI

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Sirih Merah

###### a. Klasifikasi Sirih Merah

Adapun klasifikasi Sirih Merah menurut Backer dan Den Brink (1963) adalah sebagai berikut:

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Piperales

Famili : Piperaceae

Genus : Piper

Species : *Piper crocatum* Ruiz & Pav

###### b. Deskripsi Sirih Merah



**Gambar 1:** Daun Sirih Merah

*commit to user*

Sirih Merah merupakan tumbuhan merambat dengan bentuk daun menyerupai hati dan bertangkai, yang tumbuh berselang-seling dari batangnya serta penampakan daun yang berwarna merah keperakan dan mengkilap (Gambar 1). Tanaman ini dapat diperbanyak secara vegetatif dengan penyetekan atau pencangkakan karena tanaman ini tidak berbunga (Sudewo, 2007).

#### **c. Habitat**

Sirih Merah cenderung tumbuh di tempat teduh, seperti: di bawah pohon besar yang rindang, dan dapat juga tumbuh subur di tempat yang berhawa sejuk. Sirih Merah tidak sulit dibudidayakan, bahkan di dalam pot pun dapat tumbuh subur (Sudewo, 2007).

#### **d. Kandungan Kimia**

Kandungan kimia yang terdapat di dalam daun Sirih Merah antara lain: karvakrol, eugenol, dan tanin. Karvakrol bersifat desinfektan, anti jamur, sehingga bisa digunakan untuk obat antiseptik pada bau mulut dan keputihan. Eugenol dapat digunakan untuk mengurangi rasa sakit, sedangkan tanin dapat digunakan untuk mengobati sakit perut. Tidak hanya itu, Sirih Merah juga dapat digunakan dalam menyembuhkan kanker payudara (Sudewo, 2007).

Daun Sirih Merah juga mengandung senyawa kimia lainnya yakni saponin polifenol, dan flavonoid. Senyawa polifenol dan

flavonoid tersebut bersifat antioksidan sehingga memiliki aktivitas antihiperqlikemik (Ivora *et al.*, 1988).

#### e. Potensi Sirih Merah sebagai Antihiperqlikemik

Tanin berfungsi sebagai *astringent* yang dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa darah tidak terlalu tinggi (Suryowinoto, 2005).

Flavonoid dapat meregenerasi kerusakan sel beta pankreas pada tikus putih yang diinduksi alokasan. Tidak hanya itu saja, flavonoid merupakan antioksidan yang dapat menghilangkan, membersihkan, menahan pembentukan ataupun meniadakan pengaruh radikal bebas. Flavonoid bekerja dengan pengelatan (penggumpalan) ion logam dan menyumbangkan atom hidrogen. Selain itu flavonoid juga menghambat kerusakan sel-sel pulau Langerhans di pankreas dan meregenerasi sel-sel tersebut sehingga dapat memproduksi insulin kembali (Suhartono *et al.*, 2004; Widowati, 2006).

Senyawa polifenol bersifat antioksidan, menghambat alfa amilase dan sukrase sehingga dapat menekan *post prandial hyperglycemia*. Polifenol juga dapat menghambat transpor glukosa melintasi usus dengan menghambat *glucose transporter-1* (Widowati, 2006).

Saponin menghambat transpor glukosa dari lambung menuju usus halus dan *brush border* usus, dan selanjutnya menghambat kenaikan kadar glukosa darah (Widowati, 2006).

Dalam sebuah studi eksperimental dengan tikus putih, Safithri dan Fahma (2007) melaporkan bahwa Sirih Merah dosis 3,22 gr/kgBB menunjukkan efek penurunan kadar glukosa darah sebesar 23,61%, tidak jauh beda dengan efek yang ditunjukkan oleh glibenklamid (20%). Pada dosis yang lebih tinggi, 20 g/kgBB, efek antihiperlikemik Sirih Merah dilaporkan menunjukkan hasil dua kali lipatnya yaitu 37,41%.

## 2. Diabetes Melitus

### a. Klasifikasi dan Patofisiologi

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat (Scheingart, 2006). Menurut *American Diabetes Association* (2010), diabetes melitus dikelompokkan menjadi empat tipe yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus dengan penyebab spesifik.

#### 1) Diabetes melitus tipe 1

Diabetes ini disebut juga diabetes melitus tergantung insulin atau disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*.  
*commit to user*

Diabetes jenis ini paling sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda, namun demikian dapat juga ditemukan pada setiap umur (Kartini *et al.*, 2000 ; Eisenbart, 1995).

Diabetes melitus tipe 1 sendiri masih dibagi lagi menjadi dua yaitu diabetes melitus tipe 1A dan 1B. Diabetes melitus tipe 1A disebabkan oleh penghancuran sel beta pankreas oleh proses autoimun. Sementara itu, sebagian kecil dari pasien diabetes tipe 1 masuk ke dalam kategori diabetes melitus tipe 1B, di mana kerusakan sel beta pankreas bersifat idiopatik (Powers, 2005). Kebanyakan penderita diabetes melitus tipe 1B ini berasal dari ras Afrika-Amerika atau Asia. Kerusakan sel beta pankreas ini pada stadium lanjut akan menyebabkan berkurang atau hilangnya kemampuan sel tersebut atau hilangnya kemampuan sel tersebut untuk mensekresi insulin (Felig dan Frohman, 2001; Vail, 2004).

## 2) Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 atau disebut *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* merupakan suatu kelompok heterogen bentuk-bentuk diabetes yang lebih ringan, terutama dijumpai pada orang dewasa, tetapi terkadang dapat timbul pada masa kanak-kanak, yang ditandai dengan gangguan sekresi insulin dan naiknya kadar gula darah (Kartini *et al.*, 1994; Ganong, 2005; ADA, 2010).

Resistensi insulin yang terjadi pada hepar, jaringan lemak, dan otot skelet merupakan patofisiologi utama diabetes melitus tipe 2. Kegagalan sel beta pankreas merupakan defek sekunder yang terjadi setelah adanya perkembangan penyakit. Hal ini ditandai dengan ketidakmampuan sel beta pankreas untuk meningkatkan respon sekresi insulin dan menjaga keadaan hiperinsulinemia sebagai kompensasi terhadap resistensi insulin. Awal timbulnya diabetes melitus tipe 2 didahului dengan adanya periode gangguan kadar glukosa darah puasa atau gangguan toleransi glukosa (Powers, 2005; Gardner dan Shoback, 2007).

### **3) Diabetes tipe spesifik**

Diabetes melitus tipe spesifik dapat disebabkan oleh defek genetik sel beta pankreas, defek genetik aksi insulin, endokrinopati, infeksi, penyakit eksokrin pankreas, diabetes yang diinduksi obat-obatan atau agen kimiawi, diabetes melitus akibat reaksi imunitas yang tidak umum dan sindroma genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus (Powers, 2005; Triplitt *et al.*, 2008).

## **b. Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis diabetes melitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau setelah makan karbohidrat. Jika

hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (*poliuria*) dan menimbulkan rasa haus (*polidipsia*). Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar (*polifagia*) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Pasien mengeluh lelah dan mengantuk (Scheingart, 2006).

### c. **Diagnosis Klinis**

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada pasien wanita. Jika keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan konfirmasi lebih lanjut dengan mendapatkan sekali lagi angka abnormal, baik kadar



glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, ataupun kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl pada hari yang lain (Gustaviani, 2007).

#### **d. Komplikasi Diabetes Melitus**

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi, baik komplikasi akut maupun kronis. Komplikasi akut diabetes melitus terdiri dari:

##### **1) Ketoasidosis diabetika**

Ketoasidosis diabetika biasanya muncul pada pasien diabetes melitus tipe 1. Ketoasidosis diabetika timbul karena kekurangan insulin yang relatif absolut serta berlebihnya kadar hormon glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan (Powers, 2005).

##### **2) Status hiperglikemik hiperosmolar**

Status hiperglikemik hiperosmolar sering muncul pada pasien tua dengan diabetes melitus tipe 2. Penyebab utamanya adalah defisiensi insulin yang relatif dan masukan cairan yang tidak mencukupi. Kurangnya insulin dalam darah akan menyebabkan keadaan hiperglikemia. Keadaan hiperglikemia ini akan memicu diuresis osmotik yang berakibat pada berkurangnya volume cairan intravaskuler. Tanda-tanda klinis dari status hiperglikemik hiperosmolar adalah dehidrasi,

hiperosmolalitas cairan intravaskuler, hipotensi, takikardi, dan gangguan mental (Powers, 2005).

Sedangkan komplikasi kronis dari diabetes melitus menurut Powers (2005), antara lain:

### **1) Retinopati diabetika**

Telah diketahui bahwa individu yang terkena diabetes melitus mempunyai risiko 25 kali lebih besar untuk menjadi buta daripada individu tanpa diabetes melitus. Kebutaan ini terutama disebabkan oleh edema makular dan retinopati diabetika yang progresif.

### **2) Neuropati diabetika**

Seperti komplikasi diabetes melitus yang lain, perkembangan neuropati diabetika sangat terkait dengan lamanya menderita diabetes melitus dan kontrol glukosa darah yang buruk. Karena manifestasi klinis neuropati diabetika sama dengan neuropati yang lain, maka diagnosis neuropati diabetika harus dibuat ketika kemungkinan etiologi neuropati yang lain telah disingkirkan.

### **3) Penyakit kardiovaskular**

Kejadian penyakit kardiovaskular meningkat di antara penderita diabetes melitus tipe 1 dan 2. Framingham Heart Study menemukan adanya peningkatan insidensi penyakit arteri

perifer, gagal jantung kongestif, penyakit arteri koronaria, infark miokardial dan kematian mendadak.

#### 4) Kaki diabetik

Ulserasi pada kaki dan infeksi merupakan sumber utama morbiditas pada individu diabetes melitus. Penyebab peningkatan kejadian amputasi ini adalah interaksi dari beberapa faktor seperti neuropati, biomekanik dari kaki, penyakit arteri perifer dan proses penyembuhan luka yang buruk.

### 3. Terapi Farmakologi Diabetes Melitus

Secara garis besar, pengobatan diabetes melitus ada dua jenis, yaitu:

#### a. Insulin

Insulin disintesis dan disekresikan oleh sel-sel beta pankreas dan memiliki pengaruh penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Insulin menurunkan kadar glukosa, asam lemak dan asam amino dalam darah, serta mendorong penyimpanannya (Sherwood, 2001).

Menurut Binkley (1995) dan Sherwood (2001) insulin mempunyai empat pengaruh yang dapat menurunkan glukosa darah dan meningkatkan penyimpanan karbohidrat, yaitu:

- 1) Insulin mempermudah masuknya glukosa ke dalam sebagian besar sel (mempermudah transpor glukosa melewati membran sel).
- 2) Insulin merangsang glikogenesis di otot dan hati serta penyimpanan trigliserid dalam jaringan lemak.
- 3) Insulin menghambat glikogenolisis sehingga meningkatkan penyimpanan karbohidrat dan menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati.
- 4) Insulin menghambat glukoneogenesis dengan jalan menurunkan jumlah asam amino darah bagi hati untuk glukoneogenesis dan menghambat enzim-enzim hati yang diperlukan dalam proses tersebut.

Insulin dikelompokkan berdasarkan lama kerja preparat menjadi insulin masa kerja singkat, insulin masa kerja sedang, insulin masa kerja lama dengan masa kerja yang lambat, dan insulin campuran (Karam, 1998).

#### **b. Obat Hipoglikemik Oral**

Obat hipoglikemik oral yang beredar di pasaran digolongkan menjadi:

##### **1) Sulfonilurea**

Dikenal dua generasi sulfonilurea, generasi I terdiri dari tolbutamid, tolazamid, asetoheksamid dan klorpropamid. Generasi II dengan potensi hipoglikemik lebih besar, antara lain

gliburid, glibenklamid, glipizid, gliklazid, dan glimepirid (Suherman, 2007).

Paling sedikit telah ditemukan tiga mekanisme kerja sulfonilurea, yaitu: (1) pelepasan insulin dari sel beta pankreas, (2) penurunan konsentrasi glukagon serum, dan (3) potensiasi kerja insulin pada jaringan target (Karam, 1998)

Salah satu contoh obat golongan sulfonilurea yang banyak digunakan adalah glibenklamid. Penurunan kadar glukosa yang terjadi merupakan hasil dari perangsangan sekresi insulin di pankreas. Efek perangsangan ini bergantung pada sel beta pankreas yang masih fungsional. Aktivitas obat ini memerlukan paling sedikit 30% sel beta pankreas yang masih berfungsi, efek ini tidak muncul pada individu dengan defisiensi insulin absolut (yaitu diabetes tipe 1). Mekanisme ini merupakan faktor penting pada pengobatan diabetes tipe 2 yang efektif. Pada dosis tinggi obat ini menghambat metabolisme insulin dan menurunkan ikatan insulin pada protein plasma. Obat ini juga mengurangi agregasi trombosit yang mungkin memegang peranan pada terjadinya komplikasi-komplikasi mikrovaskuler di kemudian hari (Tjay dan Rahardja, 2002).

Glibenklamid diabsorpsi paling baik di saluran cerna serta dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit dikeluarkan lewat urine dan sisanya diekskresi melalui empedu dan tinja.

Resorbsinya dari usus lambat tetapi baik, plasma  $t_{1/2}$ -nya sekitar 6 jam. Ekskresinya berlangsung sebagai metabolit yang aktif lemah, separuh melalui ginjal dan separuh dengan tinja (Handoko dan Suharto, 1995; Tjay dan Rahardja, 2002).

Banyak pasien yang masih menunjukkan gejala hiperglikemia tetapi tidak diikuti dengan timbulnya gejala. Pada kegagalan selanjutnya tampak adanya kekambuhan hiperglikemia dengan diikuti gejala. Oleh karena itu, penggunaan glibenklamid membutuhkan obat hipoglikemik oral lainnya untuk memperbaiki keadaan (Bailey *et al.*, 1996).

## 2) Biguanid

Biguanid sebenarnya bukan obat yang bisa menyebabkan hipoglikemik tetapi suatu antihiperglikemik, tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Dikenal tiga jenis obat dari golongan biguanid: fenformin, buformin, dan metformin, tetapi yang pertama telah ditarik dari peredaran karena sering menyebabkan asidosis laktat. Saat ini metformin merupakan golongan biguanid yang paling banyak digunakan (Rachmawati, 2009).

Mekanisme kerja dari metformin adalah dengan cara menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin. Efek ini terjadi karena adanya aktivasi kinase di sel (Suherman, 2007).

Terapi tunggal dengan metformin dihubungkan dengan penurunan berat badan dan efek hipoglikemi yang lebih rendah daripada sulfonilurea dan thiazolidindione, serta dapat menurunkan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), kadar trigliserid (Suherman, 2007).

Metformin oral akan mengalami absorpsi di intestin, dalam darah tidak terikat protein plasma, ekskresinya melalui urin dalam keadaan utuh, dan memiliki masa paruh sekitar 2 jam. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal atau sistem kardiovaskuler dapat terjadi akumulasi obat dan menyebabkan terjadinya asidosis laktat (Suherman, 2007). Hampir 20% pasien dengan metformin mengalami mual, muntah, diare serta kecap logam; tetapi dengan menurunkan dosis keluhan-keluhan tersebut segera hilang.

#### 4. Aloksan

Aloksan merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Rumus kimia senyawa ini adalah (2,4,5,6-tetraoksipirimidin 5,6-dioksiurasil). Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Nugroho, 2006).

Aloksan secara cepat dapat merusak pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel beta pankreas. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukannya diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel beta pankreas. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutation tereduksi, sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya *SH-containing enzyme*). Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami reoksidasi menjadi aloksan. Aloksan dan asam dialurat ini menentukan siklus redoks untuk membangkitkan radikal superoksida. Radikal superoksida mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida, berjalan spontan dan kemungkinan dikatalisis oleh superoksida dismutase. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002).

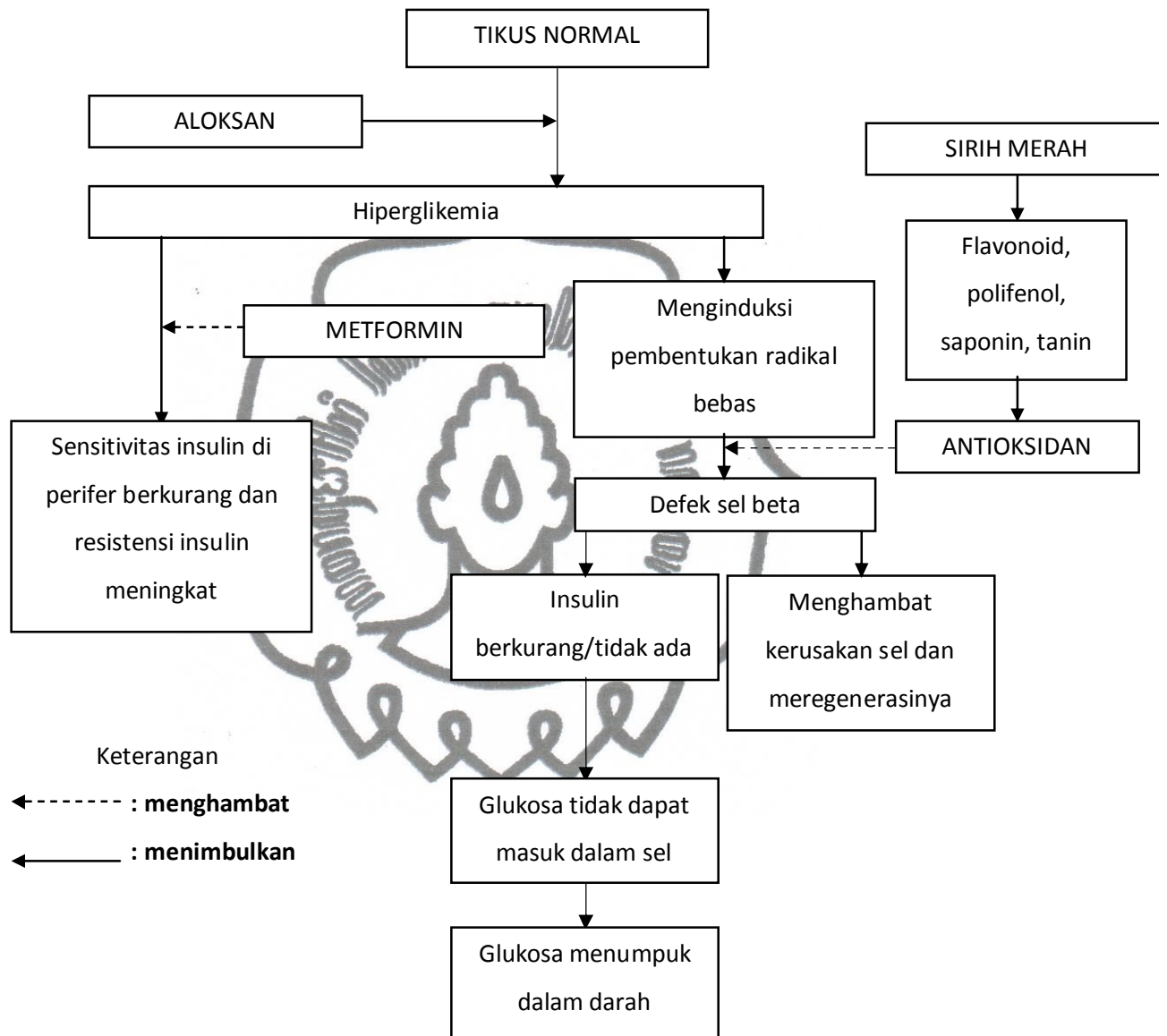
Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas pada sel beta pankreas. Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian: (1) influks kalsium dari cairan ekstraseluler, (2) mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan (3) eliminasi yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengkaibatkan depolarisasi sel beta pankreas, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan



semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut di atas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Szkudelski, 2001; Suharmiyati, 2003).



**B. Kerangka Pemikiran**



**Gambar 2:** Skema Kerangka Pemikiran

**C. Hipotesis**

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat efek antihiperglikemik ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*).

*commit to user*

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *pre and post test group with control design*.

#### B. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

#### C. Subjek Penelitian

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang sehat sebanyak 30 ekor dengan umur rata-rata 2 bulan, berat badan rata-rata 200 gram. Subyek penelitian ini diperoleh dari Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

#### D. Teknik Sampling

Pengambilan sampel sebanyak 30 ekor dengan *purposive random sampling*. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor. Pada penelitian ini digunakan tikus putih cadangan sebanyak 1 ekor pada masing-masing kelompok, sehingga tiap kelompoknya terdiri atas 5 ekor tikus putih.

Menurut Purawisastra (2001) perhitungan besar sampel tiap kelompok menggunakan rumus Federer

$$(n-1)(t-1) > 15$$

$$(n-1)(5-1) > 15$$

$$4n-4 > 15$$

$$4n > 19$$

$$n > 4.75$$

$n$  = besar sampel tiap kelompok

$t$  = jumlah kelompok

#### E. Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas : Ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)
2. Variabel terikat : Kadar gula darah tikus putih
3. Variabel luar :
  - a. Dapat dikendalikan : makanan, minuman, genetik, jenis kelamin, umur, berat badan.
  - b. Tidak dapat dikendalikan : kondisi psikologis (stres).

#### F. Definisi Operasional Variabel

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*), daun Sirih Merah didapatkan dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada dan proses pengekstrasiannya juga dilakukan di tempat tersebut.

Metode ekstrak yang dipilih dalam penelitian ini adalah perkolasi dengan menggunakan etanol sebagai pelarutnya.

Skala pengukuran variabel ini adalah skala ordinal.

## 2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah penurunan kadar glukosa darah tikus putih yang diukur dengan spektrofotometer, yaitu selisih kadar glukosa darah yang diukur pada hari ke-10 setelah perlakuan dengan kadar glukosa darah yang diukur setelah pemberian aloksan.

Cara kerja pengukuran kadar glukosa pertama-tama yaitu dengan mengambil darah sebanyak 1 cc dari pembuluh darah retina tikus dengan menggunakan pipa hematokrit lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Tabung reaksi kemudian diputar dengan kecepatan 3000 rpm selama 1 – 3 menit untuk diambil serumnya. Serum yang dibutuhkan untuk setiap pengukuran sebanyak 0,2 cc. Serum kemudian dimasukkan dalam *Analyzer Automatic Hitachi* dengan menggunakan reagen untuk penentuan kadar glukosa darah. Hasil pengukuran akan diperoleh secara otomatis dari mesin tersebut.

Penentuan kadar glukosa darah tikus akan dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Hasil pengukurannya dinyatakan dalam satuan mg/dl. Kadar glukosa darah normal puasa pada tikus berkisar antara 60-90 mg/dl

Skala pengukuran variabel ini adalah skala rasio.

### 3. Variabel Luar

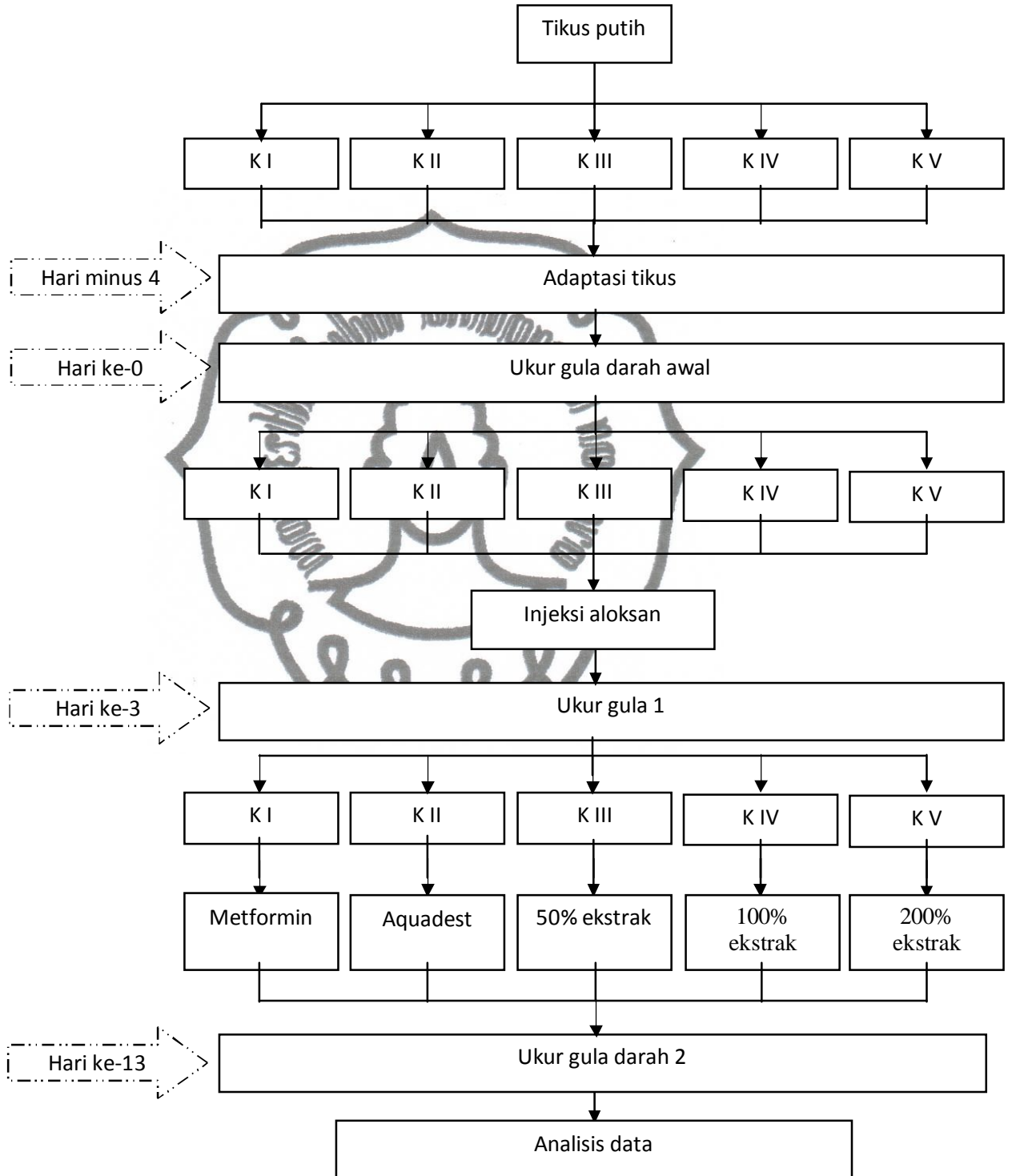
#### a. Dapat dikendalikan

- 1) Makanan tikus putih berupa makanan standard (formula 521) yang diberikan dua kali sehari, setiap pagi dan sore.
- 2) Minuman tikus putih berupa aquades yang diberikan secara ad libitum.
- 3) Variasi genetik subjek penelitian dipersempit dengan penggunaan spesies hewan coba yang sama, yaitu tikus putih galur Wistar.
- 4) Jenis kelamin tikus putih adalah jantan.
- 5) Umur tikus putih yang menjadi kriteria inklusi adalah rata-rata 2 bulan.
- 6) Rata-rata berat badan mencit yang digunakan adalah 200 gram.

#### b. Tidak dapat dikendalikan

Kondisi psikologis tikus dipengaruhi lingkungan sekitar, seperti lingkungan yang terlalu ramai dan gaduh, pemberian perlakuan yang berulang kali, dan perkelahian antar tikus.

**G. Rancangan Penelitian**



*commit to user*  
**Gambar 3:** Skema Rancangan Penelitian

**Keterangan:**

- K I : kelompok kontrol positif  
K II : kelompok kontrol negatif  
K III : kelompok perlakuan 1 (dosis 50%)  
K IV : kelompok perlakuan 2 (dosis 100%)  
K V : kelompok perlakuan 3 (dosis 200%)

**H. Alat yang Digunakan**

1. Kandang tikus
2. Timbangan elektronik
3. S spuit injeksi
4. Sonde oral
5. Pipa hematokrit
6. Tabung reaksi
7. Mesin penguji kadar glukosa

**I. Bahan Penelitian**

1. Tikus putih
2. Ekstrak daun Sirih Merah
3. Aloksan
4. Pakan standar (Formula 521)
5. Minum standar (aquades)
6. Alkohol



## J. Cara Kerja

### 1. Persiapan Tikus Putih

Tikus putih diadaptasikan selama empat hari di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Sesudah adaptasi, keesokan harinya dilakukan penimbangan untuk menentukan dosis, kemudian dilakukan perlakuan.

### 2. Pengelompokan Subjek

Tikus putih dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus putih.

### 3. Pembuatan Dosis Metformin

Dosis untuk tikus =  $(500 \text{ mg} \times 0,018 \times 70/50) / 200\text{g BB tikus} = 12,6 \text{ mg}/200 \text{ g BB tikus}$ .

Metformin yang telah diberikan peroral pada tikus putih dengan menggunakan spuit 2 ml. Pengenceran dilakukan dengan menggunakan air sebanyak 20 ml. Perhitungan jumlah metformin yang dilarutkan adalah:

$$\frac{12,6 \text{ mg}}{2 \text{ ml}} \times 20 \text{ ml} = 126 \text{ mg}$$

### 4. Pemberian Perlakuan

a. Setiap tikus putih diinjeksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB secara intravena.

b. Tiga hari setelah injeksi aloksan kadar glukosa darah tikus putih diukur di mana sebelum dilakukannya pengukuran, tikus putih

*commit to user*

dipuaskan selama 18 jam. Setelah pengukuran dilaksanakan, tikus putih diberi perlakuan.

K I : diberi metformin dosis 12,6 mg dalam 2 ml larutan, sebagai kontrol positif.

K II : diberi aquadest, sebagai kelompok kontrol negatif

K III : diberi ekstrak Sirih Merah dosis 322 mg dalam 2 ml larutan ekstrak, sebagai kelompok perlakuan 1.

K IV : diberi ekstrak Sirih Merah dosis 644 mg dalam 2 ml larutan ekstrak, sebagai kelompok perlakuan 2.

K V : diberi ekstrak Sirih Merah dosis 1288 mg dalam 2 ml larutan ekstrak, sebagai kelompok perlakuan 3.

c. Pemberian perlakuan dilakukan hingga hari ke-13 dan diukur kadar glukosa darah dimana 18 jam sebelum pengukuran dilakukan, tikus putih dipuaskan.

## K. Analisis Statistik

Teknik analisis data yang akan digunakan tergantung pada hasil distribusi data. Jika distribusi data yang didapatkan normal, maka teknik analisa data yang digunakan adalah uji *one way* Anova, di mana jika hasil uji Anova signifikan maka dilanjutkan dengan *post hoc test*. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah  $\alpha = 0,05$ . Namun jika distribusi data didapatkan hasil *skewed*, maka teknik analisis data yang akan digunakan adalah uji *Kruskall Wallis*.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### A. Hasil Penelitian

Untuk mengetahui efektifitas 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.

Syarat uji t berpasangan antara lain sebaran data wajib normal dan varians data tidak menjadi syarat (Mario dkk, 2006). Melihat hasil data sebaran sudah normal, maka uji t berpasangan dapat dilakukan.

**Tabel 1:** Hasil Uji t Berpasangan Kelima Kelompok Perlakuan

Kelompok	Nilai p	Keterangan ( $p < 0,05$ )
Kontrol positif	0,006	Signifikan
Kontrol negatif	0,001	Signifikan
Dosis I	0,001	Signifikan
Dosis II	0,003	Signifikan
Dosis III	0,000	Signifikan

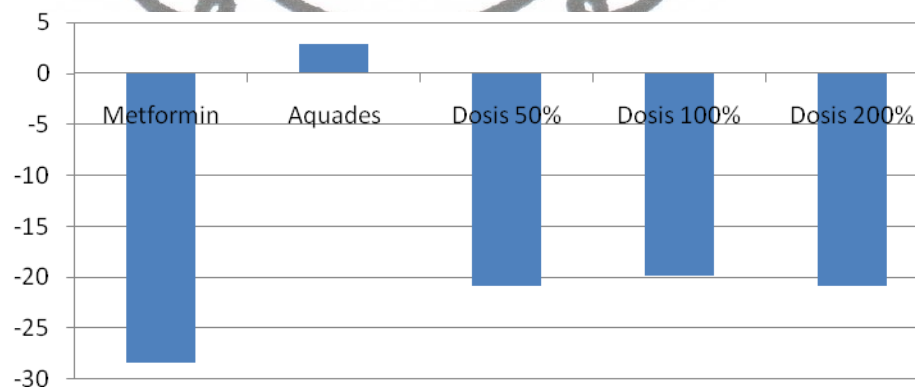
Melihat hasil uji t berpasangan kelima kelompok perlakuan yaitu  $p < 0,05$ , maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar glukosa darah tikus putih sebelum pemberian aloksan dengan sesudah pemberian aloksan.

Setelah dilakukan penelitian mengenai efek antihiperqlikemik ekstrak daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*), diperoleh hasil sebagai berikut:

**Tabel 2.** Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (rerata  $\pm$  SD)

Kelompok	Sesudah Pemberian Aloksan	Sesudah Perlakuan	Perubahan Kadar Glukosa Darah
Metformin	112,67 $\pm$ 10,76	84,33 $\pm$ 7,31	-28,33 $\pm$ 11,55
Aquadest	116,17 $\pm$ 6,24	119,00 $\pm$ 13,30	2,83 $\pm$ 14,85
Dosis 50%	105,83 $\pm$ 7,93	85,00 $\pm$ 8,44	-20,83 $\pm$ 15,01
Dosis 100%	106,33 $\pm$ 9,11	86,50 $\pm$ 7,89	-19,83 $\pm$ 10,94
Dosis 200%	108,17 $\pm$ 9,28	87,33 $\pm$ 4,08	-20,83 $\pm$ 10,19

Hasil pengukuran kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan disajikan dalam gambar 1:



**Gambar 4:** Diagram perubahan kadar glukosa darah tikus

Penurunan kadar glukosa darah tikus putih pada ketiga tingkatan dosis Sirih Merah yang diberikan tidak berbeda jauh antar dosis yang satu dengan yang lain. Begitu pula jika penurunan kadar glukosa darah tikus putih pada ketiga

tingkatan dosis Sirih Merah dibandingkan dengan metformin menunjukkan perbedaan yang tidak begitu jauh.

## B. Analisis Data

Hasil penelian 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.

Uji *one-way Anova* memiliki syarat-syarat yang harus dipenuhi antara lain:

1. Variabel bebas berupa variabel numerik/kontinu/rasio.
2. Sebaran data harus normal, dibuktikan dengan nilai uji Kolmogorov-Smirnov atau Saphiro-Wilk yang memiliki nilai  $p$  lebih besar daripada nilai  $\alpha$ .
3. Varians data harus homogen yang dibuktikan dengan uji *Homogeneity of Variances*, dimana untuk varians data yang sama akan memiliki nilai  $p > \alpha$ .
4. Jika ketiga syarat di atas tidak terpenuhi maka dapat digunakan uji hipotesis alternatif yaitu berupa uji hipotesis non-parametrik Kruskal-Wallis.

Data pada penelitian ini adalah kadar gula darah tikus yang dinyatakan dalam skala rasio, sehingga syarat pertama uji *Anova* dipenuhi.

Syarat kedua adalah menguji distribusi data dengan uji *Shapiro-Wilk* (Lampiran 1) karena sampel berukuran kecil (kurang dari 50). Dari uji *Shapiro-Wilk*, diperoleh data:

**Tabel 3:** Hasil Uji Normalitas Kelima Kelompok Perlakuan

Kelompok	Uji Shapiro-Wilk	Uji Levene Statistic
Metformin	0,823	0,646
Aquadest	0,988	
Dosis I	0,722	
Dosis II	0,856	
Dosis III	0,959	

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* (lampiran 2) 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*.

Dari uji *post hoc* diperoleh data:

**Tabel 4:** Hasil Uji *Post Hoc*

Kelompok	Nilai p	Signifikan ( $p < 0,005$ )
Kontrol negatif dengan dosis I	0,003	Signifikan
Kontrol negatif dengan dosis II	0,004	Signifikan
Kontrol negatif dengan dosis III	0,003	Signifikan
Kontrol negatif dengan kontrol positif	0,001	Signifikan
Dosis I dengan dosis II	0,891	Tidak Signifikan
Dosis I dengan dosis III	1,000	Tidak Signifikan
Dosis I dengan kontrol positif	0,568	Tidak Signifikan
Dosis II dengan dosis III	0,891	Tidak Signifikan
Dosis II dengan kontrol positif	0,479	Tidak Signifikan
Dosis III dengan kontrol positif	0,568	Tidak Signifikan

Dengan melihat hasil *post hoc* tersebut diatas maka dapat disimpulkan:

1. Kontrol negatif dengan dosis I didapatkan  $p = 0,003$ , sehingga terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi aquades dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 322 mg/200 gr BB.
2. Kontrol negatif dengan dosis II didapatkan  $p = 0,004$ , sehingga terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi aquades dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 644 mg/ 200 gr BB.

3. Kontrol negatif dengan dosis III didapatkan  $p = 0,003$ , sehingga terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi aquades dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 1288 mg/ 200 gr BB.
4. Kontrol negatif dengan kontrol positif didapatkan nilai  $p = 0,001$ , sehingga terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi aquades dan kelompok yang diberi metformin.
5. Dosis I dengan dosis II didapatkan  $p = 0,891$ , sehingga tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 322 mg/200 gr dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 644 mg/200 gr BB.
6. Dosis I dengan dosis III didapatkan  $p = 1,000$ , sehingga tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 322 mg/200 gr dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 1288 mg/200 gr BB.
7. Dosis I dengan kontrol positif didapatkan  $p = 0,568$ , sehingga tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi metformin dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 322 mg/200 gr BB.
8. Dosis II dengan dosis III didapatkan  $p = 0,891$ , sehingga tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 644 mg/200 gr dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 1288 mg/200 gr BB.



9. Dosis II dengan kontrol positif didapatkan  $p = 0,479$ , sehingga tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi metformin dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 644 mg/200 gr BB.
10. Kontrol positif dengan dosis III didapatkan  $p = 0,568$ , sehingga tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antara kelompok yang diberi metformin dan kelompok yang diberi ekstrak daun Sirih Merah dosis 1288 mg/200 gr BB.

Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan penurunan glukosa darah tikus putih yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan ketiga kelompok tingkatan dosis Sirih Merah. Tetapi sebaliknya, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif dan ketiga kelompok tingkatan dosis Sirih Merah.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Patogenesis dan progresi penyakit degeneratif umumnya terjadi karena peran stress oksidatif. Patogenesis diabetes melitus adalah terjadinya kerusakan pada membran seluler, perubahan struktural dan integritas fungsional organela seluler karena peran stress oksidatif. Meningkatnya stress oksidatif disebabkan homeostatis metabolisme terganggu misalnya hiperglikemia, dislipidemia, dan kadar asam lemak bebas yang tinggi.

Aloksan adalah senyawa yang sering digunakan pada penelitian diabetes menggunakan hewan coba. Aloksan dapat menghasilkan radikal hidroksil yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan diabetes pada hewan coba (Studiawan dkk, 2005). Penelitian tentang mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu sehingga terjadi gangguan homeostasis yang merupakan awal dari kematian sel.

Pengukuran kadar glukosa darah sesudah pemberian aloksan dilakukan pada hari ke-4. Hal ini dilakukan untuk mengetahui kadar glukosa darah pada tikus putih sesudah diinduksi aloksan apakah sudah menyebabkan hiperglikemia. Pada pengukuran kadar glukosa darah sesudah pemberian aloksan, diharapkan semua kelompok memiliki kadar glukosa darah yang tidak berbeda secara signifikan sehingga efek penurunan kadar glukosa darah sesudah perlakuan dapat diamati pada semua kelompok.

Pada penelitian, diberikan tiga variasi dosis untuk kelompok perlakuan dengan ekstrak daun Sirih Merah, karena untuk mengetahui apakah ada hubungan antara dosis dengan efek penurunan kadar glukosa darah tikus putih. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bila dibandingkan dengan kontrol negatif, ekstrak daun Sirih Merah ketiga dosis dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Pada ketiga dosis ekstrak Sirih Merah, ekstrak Sirih Merah memiliki efek antihiperglikemik yang tidak berbeda secara signifikan dengan kadar glukosa darah pada kelompok metformin, dengan penurunan kadar glukosa darah di bawah metformin. Hal ini kemungkinan disebabkan karena metformin hanya menstimulasi pelepasan insulin, sedangkan ekstrak daun Sirih Merah selain menstimulasi sekresi insulin, juga meningkatkan glikogenesis dan sebagai astringensia yang dapat mengerutkan membran epitel usus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi.

Efek penurunan kadar glukosa darah tikus selain disebabkan oleh hal tersebut di atas 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 (Robertson, 2003). Radikal bebas dapat menimbulkan kerusakan pada sel beta pankreas penghasil insulin sedangkan insulin dibutuhkan sebagai fasilitator masuknya glukosa ke dalam sel sehingga

tidak menumpuk di darah. Jadi, antioksidan yang secara tidak langsung memiliki efek hipoglikemik dengan cara melawan radikal bebas.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Studiawan pada tahun 2005 menunjukkan bahwa pada ekstrak *Eugenia polyantha*, peningkatan dosis berbanding lurus dengan kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Berbeda dengan penelitian ini, kelompok perlakuan dengan ekstrak daun Sirih Merah berbagai dosis hampir memiliki efek antihiperlikemik yang sama. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya *ceiling effect* yaitu efek yang ditimbulkan suatu obat pada berbagai tingkatan dosis akan menunjukkan efek yang sama jika dosis yang digunakan tersebut ternyata sudah melampaui dosis maksimal/optimal.

Adanya *ceiling effect* tersebut dapat dimungkinkan karena ikatan antara obat dengan reseptor sudah jenuh sehingga tidak terdapat lagi reseptor yang mampu berikatan dengan obat tersebut. Untuk itu jika pada dosis efektif semua reseptor telah berikatan dengan obat, maka dengan dosis yang lebih tinggi efek yang ditimbulkan akan sama saja karena semua reseptor telah digunakan.

Dalam studi sebelumnya yang dilakukan oleh Safithri dan Fahma (2007) dengan menggunakan dosis 20 gr/kgBB didapatkan efek antihiperlikemik yang lebih tinggi dibandingkan dosis 3,22 gr/kgBB. Dosis 20 gr/kgBB tersebut dirasakan terlalu besar sehingga membutuhkan daun Sirih Merah yang banyak pula. Pada penelitian sebelumnya, dosis terkecil yang digunakan ternyata menunjukkan hasil yang sama dengan yang lainnya, sehingga dosis 3,22 dianggap cukup efektif.

Untuk melihat adakah efek hipoglikemik pada pemberian ekstrak Sirih Merah maka dapat dilihat pada kadar glukosa darah tikus setelah pemberian aloksan dibandingkan dengan kadar glukosa darah tikus sebelum diinjeksi aloksan. Jika melihat data tersebut maka dapat ditarik sebuah kesimpulan bahwa pada penelitian dengan Sirih Merah ini, pada pemberian ekstrak daun Sirih Merah tidak menyebabkan efek hipoglikemik.



## BAB VI

### SIMPULAN DAN SARAN

#### A. Simpulan

Pemberian ekstrak daun Sirih Merah terhadap tikus putih yang diinduksi menunjukkan penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih yang bermakna dan peningkatan dosis tidak berbanding lurus dengan penurunan kadar glukosa darah.

#### B. Saran

Mengingat adanya keterbatasan dan kekurangan dalam penelitian ini, maka diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap hewan uji yang lebih tinggi, seperti kelinci.