

EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*) MENURUNKAN KADAR GULA DARAH MENCIT DIABETES

Submitted : 8 April 2015

Edited : 10 Mei 2015

Accepted : 20 Mei 2015

Ambali Azwar Siregar^{1,2}, Urip Harahap², Mardianto³

¹Departemen Keperawatan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indah, Medan

²Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan

³Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

E-mail : siregarambali@gmail.com

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of disease that have a large population and trend to increase. sulfonylurea and biguanide are almost used treatment but have unexpected side effects. The research still necessary to seek alternative medicine, such as Piper crocatum.

*This study aimed to determine the effect of ethanol extract of red betel leaves on blood sugar levels and body weight of mice (*Mus musculus L.*) diabetes. This riset was started to produce simplicia and drilled become powders, continued extract with 70% ethanol. The extract was evaporated with rotary evaporator until obtaine crude extract. And then screen it that determine phytochemical. To continued test on tolerance of level of glucose then mice diabetes induced aloxan.*

In summary, extract of red betle ethanolic has contained alkaloid, quercetin flavonoid, steroid and fenolic compounds and decreased level of glucose in blood mice diabetes. Besides, it can reduce lose of weight symptom.

Keywords : *Piper crocatum, mice diabetes, aloxan, lose of weight*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus diperkirakan diderita hampir 150 juta di dunia pada tahun 2000 dan terus meningkat seiring dengan waktu dan sebagian besar peningkatan itu akan terjadi di negara-negara yang sedang berkembang.

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah akibat kekurangan sekresi insulin baik absolut maupun relatif disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Keadaan tersebut lazim terjadi pada penderita diabetes sehingga bisa menyebabkan kerusakan serius pada sistem tubuh¹.

Di Amerika Serikat terdapat 25,8 juta atau 8,3% dari populasi yang menderita baik anak-anak maupun orang dewasa dengan 18,8 juta jiwa terdiagnosa dan 7,0 juta jiwa tidak terdiagnosa . Di Indonesia diperkirakan berkisar antara 1,5 sampai 2,5% kecuali di Manado sekitar 6% dari jumlah penduduk sebanyak 200 juta jiwa, berarti lebih kurang 3-5 juta penduduk Indonesia menderita diabetes. Tercatat pada tahun 1995, jumlah penderita diabetes di Indonesia mencapai 5 juta jiwa dan diperkirakan akan mencapai 12 juta jiwa².

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit diabetes sekitar 5,7% dan cenderung mengalami peningkatan seiring waktu (Depkes RI, 2008). Pada tahun 2030, Indonesia diperkirakan memiliki penderita DM sebanyak 21,3 juta jiwa dan menduduki peringkat keempat setelah Amerika Serikat, Cina dan India³. Hal ini menjadi tantangan bagi peneliti dan tenaga kesehatan untuk menekan laju prevalensi penyakit diabetes tersebut.

Pengobatan penyakit diabetes menggunakan obat per oral golongan sulfonilurea dan biguanida masih menjadi pilihan utama saat ini, namun memiliki efek samping yang tidak diharapkan. Dewasa ini sebagian masyarakat masih menggunakan obat tradisional, baik dalam bentuk sederhana yang diambil langsung dari alam maupun sediaan atau bungkusan yang sudah melewati proses produksi pada perusahaan atau industri jamu⁴.

Suatu tumbuhan obat memberikan manfaat secara ilmiah, terkait dengan penggunaan secara tradisional, maka peneliti merasa perlu untuk menyelidikinya secara eksperimental

sehingga diperoleh data yang meyakinkan secara ilmiah, sehingga penggunaan tanaman tersebut sebagai obat dapat dijamin kebenarannya. Mekanisme kerjanya yang tidak diketahui secara pasti dapat diteliti selanjutnya, namun dapat diperkirakan bahwa efeknya dalam menurunkan kadar gula darah sama seperti obat-obat hipoglikemia oral⁵.

Salah satu tanaman yang sering digunakan pasien DM sebagai obat yaitu sirih merah (*Piper crocatum*). Daun sirih merah digunakan secara tradisional bahkan keluarga kraton Jogjakarta

BAHAN DAN METODE

Bahan-bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah daun sirih merah yang diperoleh dari hasil kultivasi di daerah Medan Johor, Medan; Etanol 96%; Tablet metformin (PT Kimia Farma); CMC-Na; Aquadest; Larutan fisiologis NaCl 0,9%; toluen; Aloksan monohidrat (Sigma); formalin 10%; Makanan; D-Glukosa; Fruktosa; dan bahan kimia lain yang dianggap perlu.

Hewan Percobaan

Hewan yang digunakan dalam percobaan ini adalah mencit jantan (*Mus musculus* L) yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Uji antidiabetes dengan metode uji toleransi glukosa menggunakan mencit dengan berat badan 25-30 g dan umur 2 bulan. Hewan dikondisikan selama lebih kurang satu bulan di laboratorium dan diberi makanan pelet dan minuman air mineral yang sesuai. Penggunaan hewan coba mencit telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan No. 019/KEPH-FMIPA/2012.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (EEDSM)

EEDSM dibuat di laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi USU. Serbuk kering dimaserasi dengan etanol 70% dalam wadah tertutup rapat dan dibiarkan pada suhu kamar selama 2 hari terlindung dari cahaya dan sering diaduk, kemudian dipisahkan, ampas dimaserasi kembali dengan pelarut etanol 70% baru dan dilakukan dengan cara yang sama seperti di atas sampai diperoleh maserat yang jernih. Semua maserat digabung menjadi satu lalu diuapkan dengan bantuan alat *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak etanol kental, kemudian ekstrak dikeringkan di *freeze dryer* (-20°C) hingga diperoleh ekstrak kering daun sirih merah.

menggunakannya untuk mengobati DM, hipertensi, leukemia, keputihan, dan kanker payudara⁶. Air rebusan daun sirih merah menunjukkan dosis 20 g/kg BB merupakan dosis yang aman untuk dikonsumsi⁷.

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk menguji lebih lanjut efek ekstrak etanol sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai penurun kadar gula darah dengan pembandingan metformin serta gambaran histologi pankreas terhadap mencit percobaan.

Ekstrak sirih merah dibuat suspensi dengan menggunakan karboksil metil selulosa natrium (CMC-Na) konsentrasi 0,5% dengan variasi dosis 50, 100, dan 200 mg/kg BB serta metformin sebagai pembandingan.

Skrining Fitokimia dan Identifikasi komponen senyawa EEDSM dengan KLT

Skrining fitokimia EEDSM meliputi senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, fenolik, tannin, triterpenoid dan steroid dengan mengikuti metode yang terdapat pada Harborne⁸. Kemudian larutan ekstrak dielusi dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan fase gerak etil asetat:heksan (1:1). Hasilnya dilihat secara visual dan di bawah sinar UV (254 dan 366 nm) dengan atau tanpa pereaksi semprot⁹. Senyawa pembandingan yang digunakan adalah quersetin.

Pengujian Antidiabetes

Hewan yang diinduksi aloksan, terlebih dahulu digemukkan lalu diinjeksikan aloksan secara *intra peritoneal* (ip). Makanan setelah diinduksi tetap diberikan.

Uji antidiabetes secara *in vivo* diacu berdasarkan metode yang dilakukan Tanquilut *et al*¹⁰. Hewan coba dipuasakan (*ad libitum*) selama lebih kurang 18 jam. Kemudian berat badan ditimbang dan diukur kadar gula darah puasa dengan alat Accu trend GCT (Roche). Larutan aloksan 200 mg/kg BB diberikan secara *intra peritoneal* (i.p). Lalu diukur kadar gula darah mencit pada hari ke 3 dan ke 7. Pada hari ke 7, hewan yang memiliki kadar gula darah (KGD) lebih tinggi dari 200 mg/dl dipisahkan dan dijadikan sebagai hewan uji. Hewan yang memiliki KGD lebih rendah dari 200 mg/dl diinduksi kembali. Jika hewan uji pada hari ke-7 telah menunjukkan kadar gula darah lebih dari 200 mg/dl, maka hewan sudah dapat diberikan bahan uji. Pengambilan darah dilakukan sebanyak

1 tetes melalui ekor mencit. Mencit dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit kemudian diberi perlakuan secara peroral.

Suspensi diberikan selama 11 hari berturut-turut secara oral. Lalu diukur kadar gula darah mencit pada hari ke-3, 5, 7 dan 11 setelah pemberian bahan uji, selama percobaan diamati berat badan hewan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia dan Identifikasi komponen senyawa EEDSM dengan KLT

Analisis Statistik

Analisis data menggunakan analisis ragam (ANOVA) rancangan acak lengkap (RAL) pada tingkat kepercayaan 80%, $\alpha=0,2$ dan kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan. Semua data dianalisis dengan menggunakan program SPSS 19.

Tabel 1. Hasil uji skrining golongan senyawa kimia EEDSM

Pengujian	Hasil
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Saponin	-
Triterpenoid	-
Steroid	+
Tanin/fenol	+

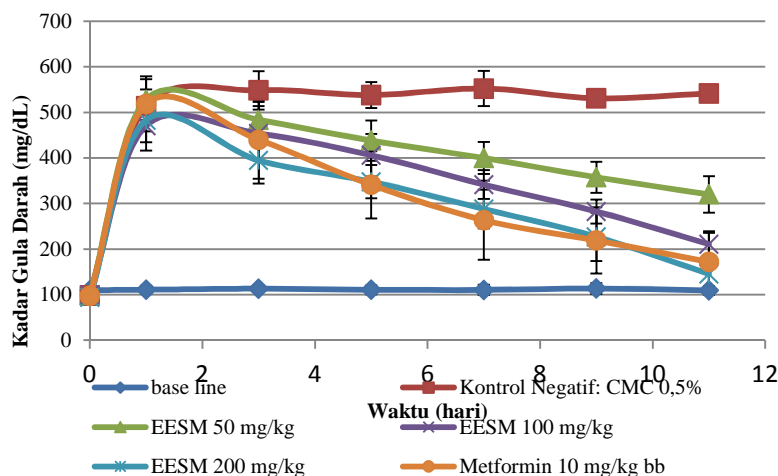
(+) = menunjukkan ada keberadaan senyawa yang diuji
 (-) = menunjukkan tidak terdeteksi senyawa uji

Skrining fitokimia menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan silika gel GF₂₅₄ sebagai fase diam dan fase gerak menggunakan etil asetat:n-heksan (1:1) dan dideteksi di bawah sinar UV 254 nm, menunjukkan adanya noda (spot) R_f yang sama dengan senyawa baku pembanding quersetin, yaitu sebesar 0,53. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak sirih merah mengandung quersetin. Aktivitas Hipoglikemi EEDSM Terhadap Mencit Diabetes yang diinduksi Aloksan

Gambar 1 menunjukkan pemberian EEDSM dosis 100 dan 200 mg/kg BB ternyata mampu menurunkan KGD mendekati normal dengan nilai masing-masing 210,5 dan 175 mg/dl;

jika dibandingkan dengan metformin 10 mg/kg BB tidak berbeda signifikan ($p>0,2$). Sedangkan EEDSM dosis 50 mg/kg BB hanya mampu menurunkan KGD rerata sebesar 320 mg/dl, namun masih berbeda signifikan dengan kontrol negatif dengan nilai KGD rerata sebesar 541,7 mg/dl.

Peningkatan dosis EEDSM sampai dosis 200 mg/kg BB menunjukkan peningkatan aktivitas hipoglikemik. Hal ini mengindikasikan komponen senyawa kimia aktif di dalam EEDSM memiliki efek sinergis. Velazquez, *et al.*,¹¹ menyatakan bahwa obat-obatan alternatif komplementer yang berasal dari alam memiliki efek sinergisme dalam mengobati suatu penyakit.



Gambar 1. Profil KGD mencit diabetes yang diberi suspensi EEDSM

Flavonoid quersetin, merupakan agen antiradikal bebas, menurunkan jumlah lipid peroksidasi, produksi NO, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan di pulau langerhans pankreas, menurunkan jumlah interleukin-1 dan interferon-^{12,13}. Senyawa tanin atau fenol yang terdapat dalam EEDSM dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita DM, melalui jalur penangkapan radikal bebas dan antioksidan¹⁴.

Aktivitas EEDSM terhadap Penurunan Berat Badan Mencit

Berdasarkan pengamatan selama 11 hari menunjukkan terdapat perubahan berat badan mencit DM (Gambar 4.6). Kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan suspensi CMC 0,5% tanpa EEDSM dan metformin, mengalami kehilangan bobot berat badan yang paling besar dengan bobot awal 34,7 g menurun menjadi 26,9 g atau -12,4% (p<0,2).

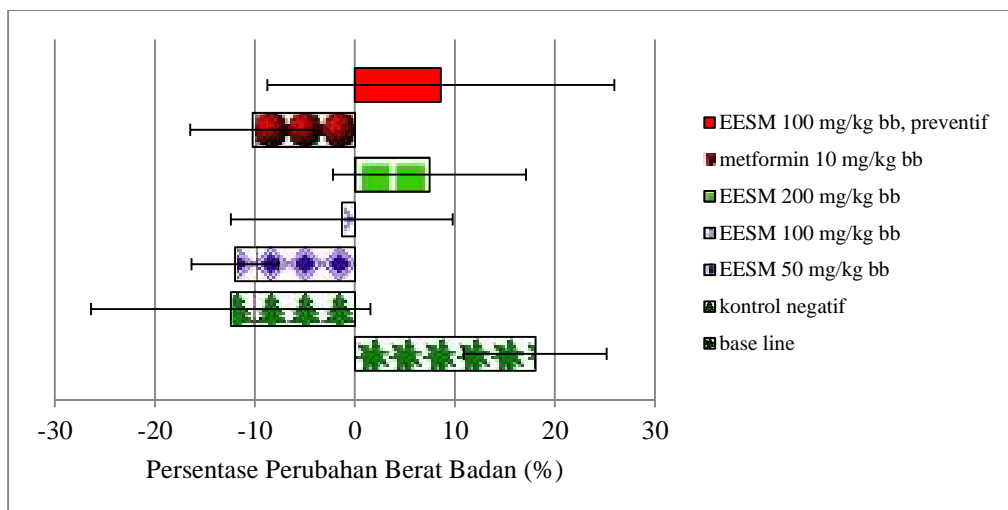
Pemberian EEDSM dosis 50 mg/kg BB juga mengalami penurunan berat badan, namun masih lebih kecil dibanding kontrol negatif (p<0,2). EEDSM 100 mg/kg BB belum nampak meningkatkan berat badan mencit sampai pada hari ke-3, walaupun fluktuatif namun secara umum dapat memperbaiki kehilangan berat badan. EEDSM dosis 200 mg/kg BB nampak lebih baik dibanding dengan dosis 50 dan 100 mg/kg BB bahkan pada hari ke-11 (akhir

pengamatan) bobot badan mencit dapat ditingkatkan sebesar 7,5%.

Pemberian EEDSM dosis 100 mg/kg BB yang diberikan satu minggu secara per oral sebelum diinduksi aloksan, sebagai upaya preventif menunjukkan peningkatan bobot badan sebesar 8,6% (Gambar 2). Hal ini bila dihubungkan dengan nilai KGD-nya, memiliki nilai rerata 183,3 mg/kg BB, mengindikasikan bahwa EEDSM memiliki potensi mencegah kerusakan pankreas.

Salah satu simptom penderit DM adalah kehilangan berat badan secara drastis dan dalam waktu relatif singkat. Pada penelitian ini EEDSM memiliki potensi untuk mengatasi simptom kehilangan berat badan.

Peningkatan berat badan pada mencit diabetes yang diberi EEDSM disebabkan nafsu makan meningkat berdasarkan pengamatan kualitatif peneliti. Nafsu makan yang meningkat tersebut dapat disebabkan adanya zat pahit (*bitter taste*)¹⁵, di antaranya adalah alkaloid. Informasi yang sama seperti yang dilaporkan bahwa sediaan dekoks *Piper crocatum* dapat meningkatkan nafsu makan tikus yang diinduksi aloksan. Ini mempertegas bahwa di samping dapat memperbaiki kadar glukosa dari penderita diabetes, alkaloid juga dapat meningkatkan nafsu makan.



Gambar 2. Perubahan berat badan mencit yang diinduksi aloksan selama 11 hari

SIMPULAN

EEDSM memiliki aktivitas menurunkan kadar gula darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan dan memperbaiki symptom kehilangan

berat badan serta berpotensi menjadi obat alternatif untuk penderita diabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Ibu Aswita Hafni Lubis dan staf Laboratorium Fitokimia membantu dalam memberikan fasilitas dan pembuatan ekstrak, Dan Ibu Marianne dan

staf Laboratorium Farmakologi Farmasi USU membantu dalam memberikan fasilitas pengerjaan hewan percobaan.

Speroff L, Fritz MA. Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; P.1103-33.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). About Diabetes. 2012. Diambil dari http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html
2. Depkes RI. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. 2005. P. 1, 7, 11-12, 25-27, 32.
3. Depkes RI. *Riset Kesehatan Dasar*. Laporan Nasional 2007. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008.
4. Agoes, HA, Jacob, T. *Antropologi Kesehatan Indonesia Pengobatan Tradisional*. Jilid I. Cetakan Pertama. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1992. P.13, 159.
5. Widowati L, Dzulkarnain B, Sa'roni. Tanaman Obat Untuk Diabetes Mellitus. *Cermin Dunia Kedokteran*. No. 116. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 1997. p. 54.
6. Werdhany WI, Marton A, Setyorini W. *Sirih Merah*. Yogyakarta: Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Yogyakarta. 2008.
7. Salim A. Potensi Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Senyawa Antihyperglikemia Pada Tikus Putih Galur *Sprague Dawley*. Skripsi. Bogor: IPB. 2006.
8. Harborne, JB. *Metode Fitokimia*. Edisi II. Penerjemah: Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro. Bandung: Penerbit ITB. 1987. p. 152.
9. Jork H, Funk W, Fischer W, Wimmer H. *Thin Layer Chromatography Reagent and Detection Methods*, 1, New York: VCH. 1990; p. 9-38, 147,191,314.
10. Qadori. Histological Studies on Pancreatic Tissue in Diabetic Rats by Using Wild Cherry. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*. 2009. 10(3): 421-425
11. Velazquez ALL, Beltrán MM, Panduro A, Ruiz LH. Alternative Medicine and Molecular Mechanisms in Chronic Degenerative Diseases. *Chinese Medicine*. 2011. 2: 84-92
12. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res*. 2005; 51(2): 117-23
13. Kim EK, Kwon KB, Song MY, Han MJ, Lee JH, Lee YR, et al. Flavonoids protect against cytokine-induced pancreatic beta-cell damage through suppression of nuclear factor kappa B activation. *Pancreas*. 2007. 35(4):1-9.
14. Kumari M, Jain S. Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Res.J.Recent Sci*. 2012. 1(12): 70-73,
15. Deshmukh D, Baghel VS, Shastri D, Nandini D, Chauhan NS. Plant as bitter, *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2010; 1: 334-343