

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper crocatum* Ruiz & Pav) TERHADAP KADAR GLUKOSA
DARAH MENCIT JANTAN YANG DIBEBANI GLUKOSA**

SKRIPSI



Diajukan oleh :

NOVITA DYAH SETYANINGRUM

06613027

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

FEBRUARI 2012

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper crocatum* Ruiz & Pav) TERHADAP KADAR GLUKOSA
DARAH MENCIT JANTAN YANG DIBEBANI GLUKOSA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Diajukan oleh :

NOVITA DYAH SETYANINGRUM

06613027

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
FEBRUARI 2012**

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper Crocatum Ruiz & Pav*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH
MENCIT JANTAN YANG DIBEBANI GLUKOSA**

Yang diajukan oleh :

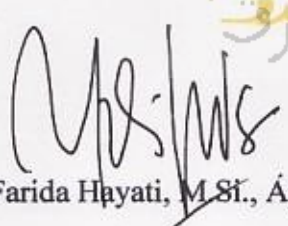
Novita Dyah Setyaningrum

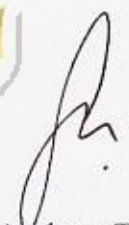
06613027

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Farida Hayati, M.Si., Apt.


Hady Anshory T, S.Si., Apt.

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper crocatum* Ruiz & Pav) TERHADAP KADAR GLUKOSA
DARAH MENCIT JANTAN YANG DIBEKANI GLUKOSA

Oleh :

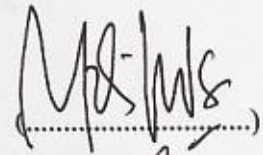
NOVITA DYAH SETYANINGRUM

06 613 027

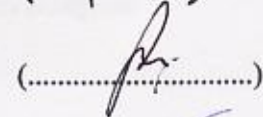
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal, 22 Februari 2012

Ketua Penguji : Farida Hayati, M.Si., Apt.

(.....)

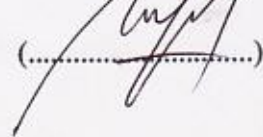
Anggota Penguji : 1. Hady Anshory T, S.Si., Apt.

(.....)

2. Dr. Ika Puspitasari, M.Si., Apt.


(.....)

3. Dr. rer. nat. Nanang Fakhruddin, SF, M.Si., Apt.

(.....)


Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia


Yandi Syukri, M.Si., Apt.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Yogyakarta, Februari 2012

Penulis,

Novita Dyah Setyaningrum

HALAMAN PERSEMBAHAN

يَسُرُّهُمُ اللَّهُ الرَّحِيمُ

Sesungguhnya orang-orang yang mengatakan 'Tuhan kami adalah Allah' kemudian mereka istiqamah (meneguhkan pendirian), maka malaikat akan turun kepada mereka (dengan mengatakan), 'Janganlah kalian takut dan janganlah kalian sedih dan bergembiralah dengan jannah yang telah dijanjikan Allah kepada kalian' (QS. Fushshilat:30)

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan) tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). (Q.S Al-Insyirah 6-7)

Kerja orang sukses adalah mengerjakan realita sesuai basicnya
Refreshingnya adalah merencanakan kerjanya
Istirahatnya adalah mengevaluasi
Wisatanya adalah mencari referensi
Tidurnya adalah memimpikan esok hari dan yang akan datang
(anonim)

Sebagai ungkapan syukur kehadirat illahi robbi, atas karunia-Nya yang tak terhingga, kupersembahkan karya sederhana ini untuk :

Ibu sosok yang tiada duanya, penyemangat dalam hidupku, yang sepenuh hati menuntun dan mendampingiku.

Ayah (almarhum) sosok yang menjadi panutan dan inspirasiku, yang telah memberikan dan mengajarkanku banyak hal, artimu begitu besar, engkau akan selalu hidup dalam hatiku, doaku menyertai mu.

Kakakku, yang selalu membimbingku dan tempatku berkeluh kesah.

Sahabat terdekatku, orang yang memberiku semangat, dukungan dan bantuan.

Teman-teman dan sodara seiman

Almamaterku.

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengemban amanah dalam menuntut ilmu. Shalawat dan salam senantiasa tertuju pada uswah khasanah, Rasulullah Muhammad SAW, yang telah menuntun umatnya menuju cahaya illahi.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan yang Dibebani Glukosa” diajukan dan dipertahankan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan, terutama di bidang farmasi dan bagi masyarakat pada umumnya. Penulisan skripsi ini tak lepas dari bimbingan, dukungan dan bantuan dari berbagai pihak dan pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Yandi Syukri, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
2. Farida Hayati, M.Si., Apt dan Hady Anshory T, S.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang di tengah-tengah kesibukannya meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta telah memberikan bimbingan dan pengarahan dengan sabar selama penelitian sampai penyusunan skripsi.
3. Dr. Ika Puspitasari, M.Si., Apt dan Dr. rer. nat. Nanang Fakhruddin, SF, M.Si., Apt selaku penguji yang telah memberikan masukan, kritik dan saran demi perbaikan skripsi ini.
4. Seluruh dosen fakultas farmasi Universitas Islam Indonesia atas ilmu dan pengalaman berharga selama perkuliahan.

5. Segenap staf karyawan dan laboran atas kebaikan dalam memberikan pelayanan selama penulis menempuh kuliah.
6. Bapak (almarhum), Ibu dan keluarga besarku tercinta yang dengan sepenuh hati memberikan dukungan moril maupun spirituil serta ketulusan do'anya sehingga penulisan skripsi dapat terselesaikan.
7. Sahabat dan teman seperjuanganku : Pratamasari Noor I, Mitha Dwi P, Ayu Lestari. Terima Kasih atas semuanya, atas persahabatan serta atas kerja sama dan bantuannya selama ini.
8. Teman-teman angkatan 2006 Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, yang telah bersama-sama menjalani suka duka kuliah dan praktikum. Terima kasih atas bantuan, dukungan, serta semangat yang diberikan. Serta semua pihak yang telah banyak membantu saya dalam proses penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Maka dengan segala keterbatasan, kekurangan dalam penulisan skripsi ini penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak, demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan menambah khasanah ilmu pengetahuan.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Yogyakarta, Februari 2012

Penulis

Novita Dyah Setyaningrum

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Diabetes Mellitus	4
a. Pengertian	4
b. Klasifikasi Diabetes Mellitus	5
c. Epidemiologi	7
d. Etiologi	7
e. Patofisiologi	8
f. Patogenesis	9
g. Tanda dan gejala	10
h. Diagnosis	11
i. Tata laksana terapi	12
j. Prosedur penetapan kadar glukosa darah	17
k. Penetapan kadar glukosa darah	18
2. Sirih Merah (<i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav)	19
a. Klasifikasi tanaman	19

b. Morfologi Tanaman	20
c. Zat-zat yang terdapat pada Sirih Merah	21
d. Kegunaan secara empiris	21
3. Kandungan Sirih Merah	22
a. Flavanoids	22
b. Alkaloid	23
c. Minyak atsiri	24
d. Tanin	24
4. Metode Ekstraksi	25
a. Infundasi	25
b. Maserasi	25
c. Perkolasi	25
d. Soxhlet	26
e. Penyarian berkesinambungan	26
B. Keterangan Empiris	26
BAB III. METODE PENELITIAN	28
A. Bahan dan Alat	28
1. Bahan	28
2. Alat	28
B. Cara Penelitian	29
1. Determinasi tumbuhan	29
2. Persiapan bahan utama	29
3. Penyarian	29
4. Pembuatan infusa	29
5. Pembuatan larutan glukosa 20%b/v	30
6. Penetapan Dosis dan pembuatan suspensi Glibenklamid	30
7. Penetapan Dosis Sirih Merah	31
8. Pembagian kelompok uji	31
9. Uji aktivitas hipoglikemik	32
C. Analisis Hasil	32

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
A. Determinasi Tumbuhan	34
B. Pembuatan Sediaan Uji	34
C. Penentuan Kadar Glukosa Darah	35
D. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah	36
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	43
A. Kesimpulan	43
B. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	48



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur glibenklamid	15
Gambar 2. Struktur acarbose	17
Gambar 3. Tanaman Sirih Merah (<i>Piper crocatum</i> Ruiz & pav). Warna atas Hijau dengan warna keperakan. Warna bawah daun merah	20
Gambar 4. Struktur Flavonoid	22
Gambar 5. Grafik Kadar Glukosa Darah (mg / dl) \pm SE hewan coba pada beberapa waktu pengambilan	37
Gambar 6. Grafik Persentase daya Hipoglikemik pada berbagai kelompok perlakuan	39



DAFTAR TABEL

Tabel I. Klasifikasi DM Menurut <i>American Association Diabetes</i> (ADA) tahun 2005	5
Tabel II. Gejala DM tipe 1 dan DM tipe II	11
Tabel III. Rata - rata kadar glukosa darah (mg/dl) hewan coba tiap kelompok pada beberapa waktu pengambilan.....	37
Tabel IV. Rerata AUC ₀₋₁₅₀ (mg.menit/dl) pada berbagai kelompok perlakuan	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (mg/dl) dari berbagai kelompok perlakuan	48
Lampiran 2. Data Auc ₀₋₁₅₀ (mg. menit/dl) dari berbagai kelompok Perlakuan	50
Lampiran 3. Perhitungan persentasi Daya Hipoglikemik dari berbagai kelompok perlakuan.....	52
Lampiran 4. Output SPSS Normality dan homogeneity AUC ₀₋₁₅₀ dari berbagai perlakuan.....	53
Lampiran 5. Output SPSS Penurunan Kadar Glukosa Darah dari berbagai perlakuan	54
Lampiran 6. Perhitungan Dosis Glibenklamud tiap-tiap mencit.....	57
Lampiran 7. Perhitungan dosis Sirih Merah tiap-tiap mencit.....	58
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa darah (mg/dl) berbagai kelompok perlakuan pada saat optimasi	62
Lampiran 9. Skema Alur penelitian	64
Lampiran 10. Dokumentasi Penelitian	65
Lampiran 11. Surat keterangan determinasi tanaman Sirih Merah	64
Lampiran 12. Surat Keterangan <i>Ethical clearance</i>	65

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper crocatum* Ruiz & Pav) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH
MENCIT JANTAN YANG DIBEBANI GLUKOSA**

INTISARI

Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) banyak diinformasikan memiliki khasiat sebagai anti hiperglikemik, namun kebanyakan informasi yang ada hanya sebatas empiris dan bukti ilmiahnya masih sangat minim. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh infusa daun Sirih Merah dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi glukosa. Penelitian dilakukan dengan rancangan acak menggunakan mencit putih jantan, *Balb-c*, umur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram. Penelitian ini menggunakan glukosa sebagai senyawa penginduksi diabetes. Penelitian dilakukan pada 6 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit. Sebagai kontrol normal tidak diberi perlakuan, kontrol negatif digunakan aquadest, kontrol positif digunakan suspensi tablet Glibenklamid dan perlakuan dengan infusa 0,1g/20g BB, 0,05g/20g BB dan 0,025g/20g BB. Tiga puluh menit kemudian dibebani glukosa dan diukur kadar glukosa darahnya pada menit ke-0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 menggunakan glukotest. Data dianalisis menggunakan *one way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95 %. Dari hasil analisis, terdapat perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif dengan perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa infusa daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) dosis 0.1g/20g BB, 0,05g/20g BB dan 0,025g/20g BB dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi glukosa. Infusa dosis 0,025g/kg BB memiliki efek penurunan kadar glukosa darah paling tinggi, sebesar 34,63% dan kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah sama dengan kontrol positif. Dalam penelitian ini kenaikan dosis infusa daun Sirih Merah tidak berkorelasi dengan efek penurunan kadar glukosa darah.

Kata Kunci : Glukosa, *Piper crocatum*, anti hiperglikemik, infusa

**EFFECT OF RED BETEL (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) LEAVES INFUSE
ON BLOOD GLUCOSE LEVEL IN MALE MICE
AFTER GLUCOSE LOADING**

ABSTRACT

Red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) has informed as anti-hyperglycemic, but most of the information was only empirical and very minimal scientific evidence. The aims of this study was to know the effect of red betel leaves infuse in lowering blood glucose levels of glucose-induced male mice. The study was conducted by randomized design using *Balb-c* white male mice, aged 2-3 months with body weight 20-30 grams. This study use glucose as an inducer diabetes. The mice were divided into 6 groups, each group consisted of 5 mice. Normal control is untreated, negative control used aquadest, positive control is used suspensions of glibenclamide tablets and treatment with infuse red betel 0,1g/20g BW, 0,05g/20g BW and 0,025g/20g BW. Blood glucose levels of all mice was measured at various time interval at minute 0, 15, 30, 60, 90, 120 and 150, using glukotest. Data were analyzed using one-way ANOVA ($p < 0,05$). The result of this study showed that infuse 0.1g/20g BW, 0,05g/20g BW and 0,025g/20g BW from Red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) leaves can decrease glucose level of glucose-induced mice. Infuse 0,025g/20g BW has the highest effect of decreasing blood glucose levels, with 34,63 % and its ability to lower blood glucose levels is same with positive control. Increases dose of infusa Red betel leaves is not correlated with blood glucose lowering effect.

Keywords : Glucose, *Piper crocatum*, anti hyperglycemic, infuse

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Meningkatnya prevalensi Diabetes Mellitus di beberapa negara berkembang akibat peningkatan kemakmuran di negara bersangkutan akhir-akhir ini banyak disoroti. Penyakit Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu dari beberapa penyakit degeneratif, yaitu penyakit akibat fungsi atau struktur dari jaringan atau organ tubuh menurun secara progresif dari waktu ke waktu yang disebabkan oleh usia atau gaya hidup ⁽¹⁾.

Prevalensi penyakit DM di negara berkembang termasuk Indonesia diramalkan akan terus meningkat. Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini telah dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes berkisar antara 1,5 sampai dengan 2,3 % ⁽²⁾. Pada tahun 2003 didapatkan jumlah penderita Diabetes Mellitus di Indonesia mencapai 13,7 juta jiwa. Berdasarkan pola pertambahan penduduk seperti saat ini, diperkirakan pada tahun 2030 akan terdapat 194 juta penduduk Indonesia berusia diatas 20 tahun dengan 20,1 juta orang diantaranya menderita Diabetes Mellitus ⁽³⁾.

Bentuk terapi yang dapat diberikan yaitu dengan pengobatan dan perbaikan gaya hidup, terapi pengobatan DM dapat dilakukan dengan menggunakan obat-obatan kimiawi sintetik maupun ramuan tradisional. Diantara 250.000 spesies tumbuhan obat di seluruh dunia diperkirakan banyak yang mengandung senyawa antidiabetes yang belum ditemukan. Untuk mendapatkan obat antidiabetes dari tumbuhan diperlukan suatu cara-cara pengujian yang memadai mulai dari uji pre skrining, uji skrining dan berakhir pada uji klinik ⁽⁴⁾.

Kekayaan alam Indonesia yang tersebar di daratan maupun lautan telah banyak dimanfaatkan, salah satunya pada bidang kesehatan. Ratusan jenis spesies tanaman telah dipercaya berkhasiat untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Salah satu tanaman obat yang banyak tumbuh di Indonesia yang akhir-akhir ini banyak dimanfaatkan adalah Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). Sirih Merah dapat dipakai untuk mengobati diabetes, hipertensi, kanker payudara, peradangan, hepatitis, ambeien, asam urat, maag, luka dan lain-lain. Pemanfaatan

Sirih Merah dilakukan dengan cara mengkonsumsi daunnya, atau diekstrak terlebih dahulu untuk mengambil bahan aktif⁽⁵⁾.

Sirih Merah mengandung senyawa Flavonoid. Jenis senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun sirih merah adalah senyawa flavonol, flavanon, isoflavon dan auron⁽⁶⁾. Flavonoid adalah senyawa organik polifenol yang mampu mereduksi oksidan. Penelitian membuktikan bahwa flavonoid mampu menghambat reaksi glikosilasi⁽⁷⁾. Dimana reaksi Glikosilasi dan stres oksidatif berkaitan dengan patogenesis Diabetes Mellitus tipe 2⁽⁸⁾.

Herbal medicine banyak dimanfaatkan dalam pengobatan, namun kebanyakan informasi yang ada hanya sebatas bukti empiris belum ada bukti ilmiah. Demikian juga dengan Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav), banyak diinformasikan manfaat Sirih Merah sebagai anti diabet namun *Evidence Based Medicine* masih sangat minim. Hal ini dapat disebabkan Sirih Merah belum lama dikenal oleh masyarakat luas, sehingga informasi ilmiah masih sangat sedikit, demikian juga dengan jurnal ilmiah, baik di dalam maupun luar negeri. Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian tentang kemampuan daun Sirih Merah dalam menurunkan kadar glukosa darah.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah yang akan diselesaikan dalam penelitian ini yaitu bagaimana pengaruh infusa daun Sirih Merah dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang dibuat hiperglikemia dengan diinduksi glukosa?

C . Tujuan Penelitian

Mengacu pada masalah diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh infusa daun Sirih Merah dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi glukosa.

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pembuktian secara ilmiah penggunaan daun Sirih Merah sebagai anti hiperglikemik, jika terbukti mempunyai efek, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui senyawa yang memiliki potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa secara spesifik.
2. Diketahui alternatif pengobatan DM dengan menggunakan obat alam.
3. Pemberdayaan ekonomi dengan pemanfaatan daun Sirih Merah untuk meningkatkan pendapatan masyarakat.



BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Pengertian

Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin⁽⁹⁾. *Diabetes* adalah kata Yunani yang berarti mengalirkan/mengalihkan (*siphon*). *Mellitus* adalah kata Latin untuk madu, atau gula. Diabetes Mellitus adalah penyakit di mana seseorang mengeluarkan/mengalirkan sejumlah besar urin yang terasa manis⁽¹⁰⁾.

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah, berhubungan dengan abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, serta dapat menyebabkan komplikasi kronis pada mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropatik⁽¹¹⁾. Manifestasi klinik DM dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa normal, atau intoleransi glukosa setelah mengkonsumsi karbohidrat. Jika hiperglikeminya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glukosa dalam urin (glikosuria) yang kemudian akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami ketidakseimbangan kalori dan berat badan berkurang, rasa lapar yang semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori⁽¹²⁾.

b. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Ada beberapa klasifikasi DM. Berikut klasifikasi DM menurut *American Association Diabetes (ADA)* tahun 2005 dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Klasifikasi DM Menurut *American Association Diabetes (ADA)* tahun 2005⁽⁹⁾.

Klasifikasi	Penyebab
DM tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut
DM tipe 2	Bervariasi mulai yang resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	Defek genetik fungsi beta Defek genetik kerja insulin Penyakit eksokrin pankreas seperti <i>cystic fibrosis</i> . Karena obat atau zat kimia seperti terapi AIDS atau setelah transplantasi organ
DM gestasional	Diabetes pada kehamilan

1. Diabetes Mellitus Tipe 1 (Diabetes Mellitus Tergantung Insulin)

Diabetes Mellitus tipe 1 disebabkan destruksi sel beta pankreas yang bersifat autoimun. Kerusakan sel beta disebabkan oleh antibodi yang terdapat pada pulau langerhans yaitu asam glutamat dekarboksilat dan insulin. Diabetes tipe ini biasanya menyerang anak-anak dan remaja, namun dapat pula pada semua lapisan umur.⁽¹¹⁾

Penderitanya harus mendapatkan suntikan insulin setiap hari selama hidupnya, sehingga dikenal dengan istilah *insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)* atau Diabetes Mellitus yang bergantung pada insulin untuk mengatur metabolisme gula dalam darah. Dari kondisinya inilah jenis Diabetes yang paling parah⁽¹³⁾.

2. Diabetes Mellitus Tipe 2 (Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin)

Disebabkan oleh penurunan pelepasan insulin atau penurunan respons jaringan terhadap insulin (misalnya menurunnya jumlah reseptor insulin) yang mengakibatkan hiperglikemia tetapi tidak ketoasidosis. Pengobatan terfokus pada diet dan latihan fisik, obat hipoglikemik oral jika diet gagal, dan insulin bila semua gagal ⁽¹⁴⁾.

Diabetes Mellitus tipe 2 mempunyai karakteristik resistensi terhadap insulin yang pada awalnya disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin. Orang yang mengalami obesitas, hipertensi, dislipidemia dan meningkatnya *inhibitor plasminogen activator-1* sangat beresiko menderita Diabetes. Kelompok sindrom resistensi insulin atau metabolik sindrom beresiko mengalami komplikasi makrovaskuler ⁽¹¹⁾.

Pada Diabetes tipe 2, yang dianggap sebagai pencetus utama adalah faktor obesitas. Penyebabnya bukan makanan yang manis-manis tetapi lebih disebabkan jumlah konsumsi yang terlalu banyak, sehingga cadangan gula darah dalam tubuh sangat berlebihan. Penyebab lainnya yaitu pola makan yang salah, proses penuaan, dan stress yang mengakibatkan terjadinya resistensi insulin ⁽¹³⁾.

Faktor resiko Diabetes Mellitus tipe 2 adalah umur lebih dari 45 tahun, obesitas, jarang berolah raga, riwayat keluarga Diabetes Mellitus tipe 2 (orang tua, saudara kandung), hipertensi (TD \geq 140/90 mmHg), pernah mengalami Diabetes Gestasional, kadar lipid (kolesterol HDL \leq 35 mg/dl dan atau trigliserida \geq 250 mg/dl), wanita dengan *polycystic ovarian syndrom* (PCOS) ⁽¹⁵⁾.

3. Diabetes Mellitus Gestasional (*Gestational Diabetes Mellitus*).

DM Gestasional didefinisikan sebagai suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan pada saat hamil. Definisi ini berlaku dengan tidak memandang apakah pasien Diabetes Mellitus hamil yang mendapat terapi insulin atau diet saja, juga apabila pada pasca persalinan keadaan intoleransi glukosa masih menetap. Demikian pula ada kemungkinan pasien tersebut sebelum hamil sudah terjadi intoleransi

glukosa ⁽¹⁶⁾. Sekitar 50% wanita pengidap kelainan ini akan kembali ke status nondiabetes setelah kehamilan berakhir. Namun resiko mengalami Diabetes tipe 2 pada waktu mendatang lebih besar daripada normal ⁽¹⁰⁾.

4. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Penyebab penyakit tipe ini antara lain: defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, imunologi, dan sindrom genetik ⁽¹⁷⁾.

c. Epidemiologi

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan angka insiden dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia World Health Organization (WHO) memprediksikan adanya peningkatan jumlah penderita DM yang cukup besar. Di Indonesia, WHO memprediksikan kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan hasil penelitian di berbagai daerah di Indonesia menunjukkan prevalensi yang sangat tajam, pada daerah urban sebesar 14,7% dan daerah rural 7,2% maka diperkirakan terdapat 12 juta jumlah penderita DM pada daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural ⁽³⁾.

d. Etiologi

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi Diabetes Mellitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus tipe 1* adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap merusak imunologik sel-sel yang memproduksi insulin. Individu yang peka secara genetik memberikan respon terhadap kejadian-kejadian pemicu yang diduga berupa infeksi virus, dengan memproduksi autoantibodi terhadap sel-sel beta, yang akan mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Manifestasi klinis Diabetes meliputi terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta menjadi rusak ⁽¹²⁾.

Diabetes Mellitus tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin serta kerja insulin. Pada awalnya tampak terjadi resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Pada pasien-pasien dengan Diabetes Mellitus tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang sel-selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan insulin intrinsik. Akibatnya terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transport glukosa. Ketidaknormalan *post* reseptor dapat mengganggu kerja insulin ⁽¹²⁾.

e. Patofisiologi

1. DM Tipe 1

Gangguan produksi insulin pada DM tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau langerhans yang disebabkan oleh reaksi *autoimun*. Namun ada pula yang disebabkan oleh virus atau toksin yang dapat memicu terjadinya proses *autoimun* yang menimbulkan destruksi sel-sel β pankreas ⁽¹⁸⁾.

2. DM tipe 2

Penyebab DM tipe 2 merupakan multifaktor, diantaranya faktor genetik dan pola hidup tidak sehat antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan. Berbeda dengan DM tipe 1, pada penderita DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin (reseptor) gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai resistensi insulin ⁽¹⁸⁾.

3. Pre-diabetes

Kondisi pre-diabetes merupakan faktor risiko untuk Diabetes, serangan jantung dan stroke. Apabila tidak dikontrol dengan baik, kondisi pre-diabetes dapat meningkat menjadi DM tipe 2 dalam kurun waktu 5-10 tahun. Pengaturan diet dan olahraga secara teratur dapat mencegah dan menunda timbulnya DM ⁽¹⁸⁾.

4. Diabetes kehamilan atau Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional (GDM) adalah keadaan Diabetes yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau selama masa kehamilan. DM dalam masa kehamilan, umumnya dapat pulih dengan sendirinya beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Disamping itu, wanita yang pernah menderita DM pada masa kehamilan akan lebih besar risikonya untuk menderita DM di masa depan. Oleh karena itu kontrol nutrisi yang ketat dapat mengurangi risiko-risiko tersebut⁽¹⁸⁾.

f. Patogenesis

DM tipe 1 dikarakteristikan dengan defisiensi absolut insulin. Seringkali disebabkan karena kerusakan sel β pankreas, tetapi dapat juga disebabkan oleh faktor idiopatik. Ada 4 ciri-ciri yang menunjukkan kejadian tersebut yaitu : adanya *immune markers*, ketika terjadi kerusakan sel β , hiperglikemia ketika 80%-90% sel β rusak, *transient remission*, terjadi komplikasi dan kematian. Sedangkan proses autoimun dimediasi oleh makrofag dan limfosit T yaitu autoantibodi yang bersirkulasi menjadi antigen sel β .⁽¹¹⁾

Diabetes tipe 2 tidak disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau insulinopenia. Beberapa patogenesis Diabetes tipe 2 adalah sebagai berikut:

(1) Predisposisi genetik

Diperkirakan ada beberapa gen yang terlibat dalam patogenesis diabetes tipe 2 ini. Molekul protein pengangkut (transporter) glukosa, seperti GLUT 1 yang terlihat pada hampir semua jaringan dan bertanggungjawab pada pengangkutan glukosa darah basal, dan GLUT 4 yang mengangkut glukosa melintasi membran plasma di pankreas, lemak, dan otot. Pada Diabetes tipe 2 ini, karena terjadi mutasi gen, maka aktivitasnya menurun, sehingga terjadi gangguan sekresi insulin⁽¹⁹⁾.

(2). Resistensi insulin

Resistensi insulin yaitu ketidakmampuan insulin membuang glukosa darah pada pengidap Diabetes tipe 2. Individu masih sanggup mensekresi insulin untuk mengimbangi resistensi insulin sehingga sekresi

insulin sedemikian tingginya (hiperinsulinemia) untuk menormalkan kadar glukosa darah. Akan tetapi bila sekresi insulin oleh sel β suatu ketika tidak mampu mengatasi atau tidak sanggup mengkompensasi adanya resistensi insulin maka dapat terjadi DM tipe 2. Gangguan bukan pada sekresi insulin semata-mata melainkan pada sensitivitas sel perifer terhadap insulin yg menurun. Perubahan ini akan menyebabkan ambilan glukosa oleh jaringan tersebut menurun dan ini berakibat peninggian glukosa dalam darah ⁽¹⁹⁾.

(3) Reaksi imunitas

Sitokin, seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α memacu sel hepar dan menyebabkan dislipidemia dan untuk menghasilkan faktor aterosklerotik, seperti fibrinogen, pelepasan leptin dari sel-sel jaringan lemak, dan memacu otak untuk menghasilkan ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) yang pada akhirnya adalah produksi kortisol. Kortisol berperan dalam timbulnya obesitas sentral, hipertensi dan resistensi insulin. TNF- α merupakan faktor utama dalam terjadinya resistensi insulin, dan hipersekresi sitokin yang berkepanjangan dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin dari sel β pankreas ⁽¹⁹⁾.

g. Tanda dan gejala

Penyakit DM ditandai gejala 3P, yaitu poliuria (banyak berkemih), polidipsia (banyak minum), dan polifagia (banyak makan), yang dapat dijelaskan sebagai berikut. Di samping naiknya kadar gula darah, gejala kencing manis bercirikan adanya "gula" dalam berkemih karena glukosa yang diekskresikan mengikat banyak air. Akibatnya timbul rasa haus, kehilangan energi dan turunnya berat badan serta rasa letih. Tubuh mulai membakar lemak untuk memenuhi kebutuhan energinya, yang disertai pembentukan zat-zat perombakan, antara lain aseton, asam hidrosibutirat, dan diasetat, yang membuat darah menjadi asam. Keadaan ini disebut ketoasidosis, ketoasidosis sangat berbahaya karena dapat menyebabkan pingsan (*coma diabeticum*). Tubuh penderita menjadi sangat kurus dan nafas berbau aseton ⁽²⁰⁾.

Tabel.II. Gejala DM tipe 1 dan DM tipe 2 ⁽¹¹⁾

Karakteristik	DM tipe 1	DM tipe 2
Umur	< 30 tahun	> 30 tahun
Onset	Tiba-tiba	Setahap demi setahap
Resisten insulin	Tidak ada	Ada
Autoantibodi	Seringkali ada	Jarang ada
Gejala	Ada gejala	Seringkali tidak ada
Diagnosa Keton	Ada	Tidak ada
Digunakan terapi insulin	Dengan segera	Beberapa tahun setelah Diagnosa
Komplikasi akut	Diabetik ketoasidosis	<i>Hyperosmolar hyperglycemic state</i>
Komplikasi mikrovaskular	Tidak	Umumnya
Komplikasi Makrovaskular	Jarang	Umumnya

h. Diagnosis

Pengukuran hemoglobin terglikosilasi (HbA_{1c}) adalah cara yang paling akurat untuk menentukan tingkat ketinggian gula darah selama dua sampai tiga bulan terakhir. Hemoglobin adalah bagian dari sel darah merah yang mengangkut oksigen. Salah satu jenis dari Hb adalah HbA, dan Hb_{1c} merupakan subtype spesifik dari HbA. Semakin tinggi kadar gula darah, akan semakin cepat HbA_{1c} terbentuk, yang mengakibatkan tingginya kadar HbA_{1c}. HbA_{1c} ini juga merupakan pemeriksaan tunggal terbaik untuk menilai resiko terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah ⁽²¹⁾ selain pemeriksaan HbA_{1c}, untuk menegakkan diagnosis bagi penderita DM biasanya dilakukan pengukuran kadar gula darah (KGD), dan KGD yang paling tepat menunjukkan keadaan sebenarnya adalah KGD puasa ⁽¹¹⁾.

Diabetes Mellitus dapat didiagnosis melalui pemeriksaan laboratorium dengan melakukan pemeriksaan darah. Kriteria diagnosis DM diambil dari keputusan Organisasi kesehatan dunia (WHO) yaitu berdasarkan kadar gula atau glukosa darah.

Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mendiagnosis DM sebagai berikut :

1. Seseorang dikatakan menderita DM jika kadar glukosa darah ketika puasa lebih dari 126 mg/dl atau 2 jam setelah minum larutan glukosa 75 gram menunjukkan kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dl.
2. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya jika kadar glukosa darah ketika puasa 110-125 mg/dl atau 2 jam setelah minum larutan glukosa 75 gram menunjukkan kadar glukosa darah 140-190 mg/dl.
3. Seseorang dikatakan normal atau tidak menderita DM jika kadar glukosa darah ketika puasa kurang dari 110 mg/dl, kadar glukosa darah 1 jam setelah minum larutan glukosa 75 gram menunjukkan kadar glukosa darah kurang dari 180 mg/dl, dan kadar glukosa darah 2 jam setelahnya kurang dari 140 mg/dl⁽²²⁾.

i. Tata laksana terapi

Tujuan utama terapi DM adalah mengurangi resiko terjadinya komplikasi penyakit pada makrovaskuler dan mikrovaskuler, mengurangi gejala yang menyertai, menurunkan angka kematian dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengusahakan kadar glukosa darah menjadi normal⁽¹¹⁾.

DM tipe 1 mutlak membutuhkan pengobatan dengan insulin secara intensif. Sedangkan DM tipe 2 dapat diobati dengan obat hipoglikemik oral baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan golongan obat hipoglikemik oral lainnya atau dengan insulin, jika diet dan olahraga gagal mengatasi hiperglikemianya. Terapi farmakologi saat ini ada lima kelas obat-obat hipoglikemik oral yang digunakan pada terapi DM tipe 2. Penggolongan obat hipoglikemik oral berdasarkan mekanisme aksinya :

1. Sulfonilurea

Sulfonilurea menyebabkan hipoglikemi dengan cara menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas⁽²³⁾. Sulfonilurea terkait pada reseptor spesifik Sulfonilurea pada sel β pankreas, menurunkan pemasukan insulin endogen ke hati, dan menekan secara langsung pengeluaran glukagon⁽²⁴⁾. Namun, efeknya untuk pengobatan Diabetes lebih kompleks. Pemberian

akut Sulfonilurea ke pasien DM tipe 2 meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas. Sulfonilurea juga selanjutnya dapat meningkatkan kadar insulin dengan cara mengurangi bersihan hormon dihati ⁽²³⁾.

Mekanisme utama Sulfonilurea adalah menstimulasi pelepasan insulin. Sulfonilurea berikatan dengan reseptor Sulfonilurea yang spesifik (SUR) pada sel β pankreas. Ikatan adenosine triphosphate (ATP) tergantung dari kanal K^+ dan setelah itu terjadi depolarisasi membran. Tegangan tergantung pada kanal Ca^{2+} yang terbuka. Kemudian diikuti masuknya Ca^{2+} dan terjadi peningkatan Ca^{2+} di intraseluler yang mengakibatkan keluarnya granul insulin. Sekresi insulin ditingkatkan dari pankreas melalui vena dan setelah itu terjadi penurunan produksi glukosa pada hepar ⁽¹¹⁾.

Sulfonilurea diklasifikasikan menjadi generasi pertama dan generasi kedua. Generasi pertama adalah asetoheksamida, klorpropamida, tolazamida dan tolbutamida. Sedangkan generasi kedua adalah glimepirida, glipizida dan gliburida. Generasi kedua lebih tinggi efikasinya dibandingkan dengan generasi pertama ⁽¹¹⁾. Klasifikasi tersebut berdasarkan perbedaan dalam efektivitas, potensi menimbulkan efek samping dan ikatan terhadap serum protein. Efek samping yang terjadi dalam penggunaan Sulfonilurea adalah hipoglikemia, kelebihan berat badan terutama untuk pasien yang tidak mengurangi masukkan kalori ke dalam tubuh. Selain itu mungkin juga terjadi anemia hemolitik, ruam kulit, gangguan gastrointestinal, dan kolestatis ⁽²⁴⁾.

1.1.Glibenklamid

Glibenklamid adalah antidiabetik oral golongan Sulfonilurea generasi kedua yang daya kerjanya lebih kuat daripada generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid). Glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes dan non Diabetes⁽²⁰⁾. Mekanisme kerjanya dengan menstimulasi sel-sel β dari pankreas sehingga pelepasan insulin ditingkatkan dan meningkatkan kepekaan sensitivias sel-sel β terhadap rangsangan glukosa dan non glukosa. Pada terapi jangka panjang seringkali terjadi penurunan sekresi insulin, tetapi Glibenklamid dapat

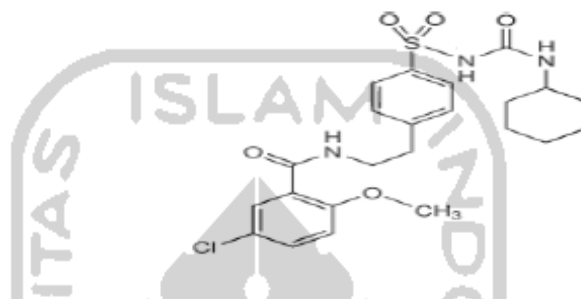
mempertahankan toleransi glukosa dalam darah. Efek ekstrapankreatik meningkatkan afinitas insulin pada reseptor, sehingga sensitivitas insulin meningkat dan menekan sekresi glukosa oleh hati^(13,25). Glibenklamid merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Glibenklamid praktis tidak larut dalam air dan eter sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, larut sebagian dalam kloroform.

Glibenklamid diabsorpsi dari usus secara cepat dan hampir lengkap (kira-kira 90-99%) setelah pemberian oral, dan absorpsinya tidak dipengaruhi oleh makanan. Glibenklamid 99% terikat pada protein plasma dengan ikatannya mudah terputus dan tergantikan oleh ikatan protein yang lebih besar. Volume distribusi rata-rata pada keadaan tunak 0,125 L/Kg. Glibenklamid dimetabolisme secara sempurna dengan cara hidrosilasi gugus sikloheksil dengan metabolit utamanya turunan 4-trans-hidroksi dan turunan 3-cis-hidroksi. Semua metabolit diekskresi keluar tubuh karena $t_{1/2}$ metabolisme dan $t_{1/2}$ eliminasinya sama. Selain itu klirens renal dari metabolit utama besar. Serum $t_{1/2}$ eliminasi antara 6-7 jam. Pada pemberian oral dosis 5 mg konsentrasi maksimum dalam serum tercapai setelah 2-6 jam dan dalam 24 jam konsentrasinya turun dengan laju eliminasi 5% dari kadar maksimum. Untuk pemakaian dosis ganda tidak terjadi akumulasi dosis. Ekskresi Glibenklamid 50% terjadi melalui urin dan 50% lagi melalui feses. Pada pasien dengan kelainan ginjal yang mengalami kerusakan pada ekskresi renalnya terjadi peningkatan eliminasi metabolit pada empedu^(20,25).

Glibenklamid mempunyai sifat khusus yaitu memiliki efek hipoglikemik yang kuat, sehingga para penderita harus selalu diingatkan jangan sampai melewati jadwal makannya, efek hipoglikemik bertambah bila diberikan sebelum makan, mempunyai efek antiagregasi trombosit, pada batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kelainan faal hati atau ginjal⁽¹³⁾. Glibenklamid dapat mengalami interaksi dengan ACE inhibitor, asam aminosalisilat, kloramfenekol, kotrimoksazol,

salisilat, fenil butason, probenesid, yang dapat meningkatkan efek hipoglikemik⁽²⁵⁾.

Glibenklamid mempunyai durasi kerja lebih panjang dan dapat diberikan sekali sehari. Akan tetapi lebih banyak kemungkinan hipoglikemia dan Glibenklamid sebaiknya dihindari pada pasien dengan resiko hipoglikemia. Dosis awal Glibenklamid adalah 2,5-5 mg sehari, diberikan saat makan pagi atau makan pertama⁽²⁶⁾.



Gambar 1. Struktur Glibenklamid⁽²⁷⁾

2. Glinid

Nateglinida dan Repaglinida mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea yaitu menstimulasi sekresi insulin dari sel β pankreas, sehingga dalam penggunaannya tidak boleh diberikan bersamaan dengan sulfonilurea⁽¹¹⁾. Keduanya bekerja menstimulasi insulin jika terdapat glukosa didalam darah. Jika kadar gula darah berkurang atau normal, maka stimulasi pengeluaran insulin juga akan berkurang. Kontra indikasi penggunaan obat ini adalah pada pasien hipersensitif terhadap obat tersebut atau komponen yang digunakan dalam formulasinya, ketoasidosis dan Diabetes Mellitus tipe 1⁽²⁴⁾. Efek samping golongan ini adalah hipoglikemia, tetapi lebih rendah dibandingkan dengan sulfonilurea⁽¹¹⁾.

3. Biguanida

Bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada hepar dan jaringan perifer, diikuti dengan peningkatan pengambilan glukosa ke dalam jaringan yang sensitif terhadap insulin⁽¹¹⁾.

Contoh dari kelompok obat biguanide adalah metformin. Metformin memiliki waktu paruh 1,5-3 jam. Biguanide sering diresepkan

pada pasien dengan obesitas refrakter yang hiperglikemianya disebabkan oleh kerja insulin yang tidak efektif karena metformin dapat menekan nafsu makan. Metformin merupakan agen hemat insulin dan tidak meningkatkan berat badan atau menyebabkan hiperglikemia. Efek toksik yang sering pada metformin adalah pada saluran cerna seperti anoreksia, mual, muntah, keluhan abdominal dan diare. Biguanide mempunyai kontraindikasi pada pasien penyakit ginjal dan hati ⁽²⁷⁾.

4. Tiazolidinedion

Thiazolidindione merupakan suatu golongan obat antidiabetes oral yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin terhadap jaringan sasaran ⁽²⁷⁾. Tiazolidindion berikatan pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR- γ), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan *uptake* glukosa di perifer. ⁽¹⁷⁾.

Thiazolidinedione dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung kelas I-V karena dapat memperberat edema atau resistensi cairan dan juga pada gangguan fungsi hati. Thiazolidinedione tidak digunakan sebagai obat tunggal ⁽¹⁷⁾. Efek tidak diinginkan antara lain edema, dan pada penggunaan dalam kombinasi dengan insulin atau sulfonilurea dapat terjadi hiperglikemia ⁽²⁷⁾.

Senyawa aktif dalam golongan obat ini adalah rosiglitazone dan pioglitazone ⁽²⁷⁾. Contoh obat rosiglitazon diberikan 1-2 kali sehari dosis 4-5 mg/hari dan pioglitazon diberikan 1-2 kali sehari dosis 15-30 mg/hari ⁽³⁾.

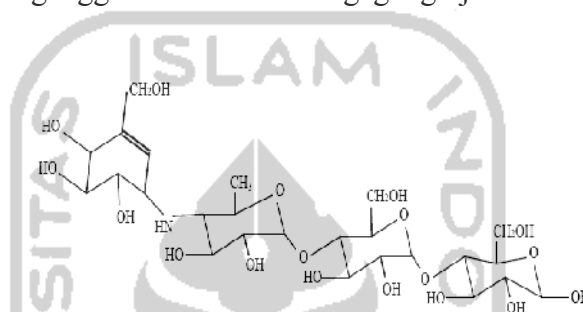
5. Inhibitor alfa-glukosidase

Mekanisme kerja dengan menghambat enzim (maltase, isomaltase, sukrosa dan glukomaltase) pada usus halus dan penundaan pembongkaran sukrosa dan karbohidrat ⁽¹¹⁾.

Enzim alfa-glukosidase berfungsi sebagai enzim pemecah karbohidrat menjadi glukosa. Akibat klinis pada penghambatan enzim adalah untuk meminimalkan pencernaan dan juga absorpsi karbohidrat

yang masuk ke dalam usus sehingga dapat menurunkan glikemik setelah makan dan menciptakan efek hemat insulin⁽²⁷⁾.

Akarbosa digunakan sebagai monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe II yang kadar gula darahnya tidak dapat terkontrol dengan menjalani terapi nonfarmakologi diet dan aktivitas fisik⁽²⁸⁾. Efek dari golongan ini adalah menurunkan resiko postprandial kadar gula darah. Efek samping berupa ketidaknyamanan saluran pencernaan, gangguan abdomen, badan lemas⁽¹¹⁾. Obat ini kontraindikasi untuk orang yang mengalami gangguan abdomen dan gagal ginjal⁽²²⁾.



Gambar 2. Struktur acarbose⁽²⁷⁾

j. Prosedur penetapan kadar glukosa darah

1. Toleransi glukosa secara oral

Latar belakang penelitian ini adalah perbedaan beban glukosa oral (1,25-4,0 g per kg berat badan) dan bermacam-macam waktu pengambilan sampel (0-90 menit, dengan interval 15 menit).

2. Efek pada kadar gula puasa

Di mana ekstrak diberikan pada malam hari pada tikus puasa pada menit ke 0, contoh darah digambarkan pada 0, 60 dan 120 menit. Sebagai kontrol hanya diberikan 2 ml air. Tikus-tikus dijaga untuk tidak makan selama periode yang ditetapkan.

3. Efek pada kadar glukosa darah ketika ekstrak diberikan secara simultan dengan glukosa.

Ekstrak dengan atau tanpa glukosa diberikan malam hari pada tikus puasa pada menit ke 0, dan contoh darah dilukiskan pada menit ke 0, 15 dan 45. Kelompok kontrol hanya diberi 2 ml larutan glukosa.

4.. Efek kadar glukosa darah ketika ekstrak diberikan 45 menit sebelum beban glukosa

Ekstrak diberikan semalam pada tikus puasa pada menit ke 0 dan beban glukosa diberikan pada menit ke 45. Kadar glukosa darah digambarkan pada menit ke 45, 60 dan 90. Untuk standarisasi kurva toleransi glukosa oral pada penelitian binatang percobaan, ditemukan bahwa beban glukosa 2,5g/kg BB menghasilkan level glukosa darah tertinggi. Periode waktu dan beban glukosa yang disebutkan di atas dipilih untuk mengamati efek dari ekstrak pada tingkat glukosa darah pada tikus yang diberi gula⁽⁴⁾.

k. Penetapan kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah bisa diukur dengan cara :

1. Tes reduksi

Menggunakan pereaksi benedict dan fehling. Metode ini kurang sensitif karena selain glukosa, gula-gula pereduksi yang lain juga bisa tertetapan kadarnya (menunjukkan reaksi yang positif) dengan pereaksi ini.

2. Tes enzimatis

a. Dengan glukosa peroksidase atau glukosa oksidase (metode GOD).

Metode ini paling sering digunakan karena cukup sederhana dan dapat memberikan hasil dalam waktu yang cukup singkat. Selain itu, metode ini juga mempunyai selektivitas yang cukup tinggi.

b. Dengan heksokinase atau glukosa 6-fosfat hidrogenase

Metode ini memberikan hasil yang paling baik untuk menetapkan kadar glukosa darah karena dapat berinteraksi secara spesifik. Namun metode ini jarang digunakan karena memerlukan perlakuan yang tidak sederhana.

3. Polarimeter

Metode ini merupakan metode yang umum digunakan untuk penetapan semi kuantitatif glukosa darah sensitivitasnya lebih rendah

dibandingkan glukosa peroksidase karena dipengaruhi oleh obat-obat lain⁽²⁹⁾

2. Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)

Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) merupakan salah satu tanaman obat potensial yang diketahui secara empiris memiliki khasiat untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit, di samping juga memiliki nilai spiritual yang tinggi. Sirih Merah termasuk dalam satu elemen penting yang harus disediakan dalam setiap upacara adat, khususnya di Yogyakarta. Tanaman ini termasuk di dalam famili Piperaceae dengan penampakan daun yang berwarna merah keperakan dan mengkilap saat kena cahaya. Pada tahun 1990-an sirih merah difungsikan sebagai tanaman hias oleh para hobis, karena penampilannya yang menarik. Permukaan daunnya merah keperakan dan mengkilap. Pada tahun-tahun terakhir ini ramai dibicarakan dan dimanfaatkan sebagai tanaman obat. Dari beberapa pengalaman, diketahui sirih merah memiliki khasiat obat untuk beberapa penyakit⁽⁵⁾

a. Klasifikasi tanaman :

Klasifikasi sirih merah menurut Backer (1963) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisio : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Piperales

Family : Piperaceae

Genus : Piper

Species : *Piper crocatum* Ruiz & Pav



Gambar 3. Tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). Warna atas daun hijau dengan warna keperakan. Warna bawah daun merah.

Nama Daerah

Nama umum : Sirih Merah

Nama latin : *Piper betle* L. var *Rubrum*

Sinonim : *Piper crocatum* Ruiz & Pav. Sin, *Chavica auriculata* Miq., *Chavica betle* Miq., *Piper pinguispicum* DC ⁽³⁰⁾.

a. Morfologi Tanaman

Tanaman Sirih Merah menyukai tempat teduh, berhawa sejuk dengan sinar matahari 60-75%, dapat tumbuh subur dan bagus di daerah pegunungan. Bila tumbuh pada daerah panas, sinar matahari langsung, batangnya cepat mengering. Selain itu, warna merah daunnya akan pudar ⁽³¹⁾.

Tanaman Sirih Merah termasuk dalam famili Piperaceae, tumbuh menjalar seperti halnya sirih hijau. Batangnya bulat berwarna keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing, bertepi rata dan permukaannya mengkilap atau tidak berbulu. Panjang daunnya bisa mencapai 15-20cm. warna daun bagian atas hijau bercorak warna keabu-abuan. Bagian bawah daun berwarna merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa sangat pahit, dan beraroma wangi khas sirih. Batangnya bersulur dan beruas dengan jarak buku 5-10cm. disetiap buku tumbuh bakal akar ⁽³²⁾.

Sirih Merah tumbuh merambat di pagar atau pohon. Ciri khas tanaman ini adalah berbatang bulat berwarna hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung hati dan bagian ujung daun meruncing. Permukaan

daun mengkilap dan tidak merata. Yang membedakan dengan sirih hijau adalah selain daunnya berwarna merah keperakan, bila daunnya disobek maka akan berlendir serta aromanya lebih wangi ⁽³³⁾.

Tanaman sirih mempunyai banyak spesies dan memiliki jenis yang beragam, seperti sirih gading, sirih hijau, sirih hitam, sirih kuning dan sirih merah. Semua jenis tanaman sirih memiliki ciri yang hampir sama yaitu tanamannya merambat dengan bentuk daun menyerupai hati dan bertangkai yang tumbuh berselang seling dari batangnya ⁽³³⁾.

b. Zat-zat yang terdapat pada Sirih Merah

Berdasar penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari secara kromatografi sirih merah mengandung flavonoid, alkaloid, senyawa polifenolat, tanin dan minyak atsiri ⁽⁵⁾.

Kandungan kimia lainnya yang terdapat di daun sirih merah adalah minyak atsiri, hidrosikavicol, kavicol, kavibetol, allylprokatekol, karvakrol, eugenol, p-cymene, cineole, caryofelen, kadimen estragol, terpenena, dan fenil propada ⁽³³⁾.

c. Kegunaan secara empiris

Sirih Merah dapat digunakan untuk membasmi aneka penyakit degeneratif dan penyakit berat lainnya, misalnya :

1. Diabetes melitus
2. Jantung koroner
3. Radang prostat
4. Tuberkulosis
5. Asam urat
6. Kanker payudara
7. Ambeien atau wasir
8. Penyakit ginjal
9. Hepatitis atau radang pada lever ⁽³⁴⁾.

Secara empiris diketahui tanaman Sirih Merah dapat menyembuhkan penyakit batu ginjal, kolesterol, asam urat, serangan jantung, stroke, radang prostat, radang mata, masuk angin dan nyeri sendi. Hasil uji praklinis pada tikus

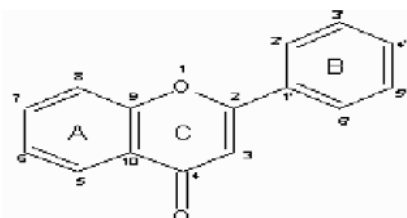
dengan pemberian ekstrak hingga dosis 20 g/kg berat badan, aman dikonsumsi dan tidak bersifat toksik, pada dosis tersebut mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus sebesar 34,3%. Lebih tinggi penurunannya dibandingkan dengan pemberian obat anti diabetes melitus komersial Daonil 3,22 mml/kg yang hanya menurunkan 27% glukosa darah tikus. Hasil uji praklinis pada tikus, dapat dipakai sebagai acuan penggunaan pada orang yang menderita kencing manis. Saat ini sudah cukup banyak klinik herbal center yang menggunakan sirih merah sebagai ramuan atau terapi yang berkhasiat dan manjur untuk penyembuhan berbagai jenis penyakit⁽³¹⁾.

Tanaman sirih merah mempunyai banyak manfaat dalam pengobatan tradisional, mempunyai potensi menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Banyak pengalaman bahwa menggunakan sirih merah dalam bentuk segar, simplisia maupun ekstrak kapsul dapat menyembuhkan penyakit diabetes melitus, hepatitis, batu ginjal, menurunkan kolesterol, mencegah stroke, asam urat, hipertensi, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kelelahan, nyeri sendi dan memperhalus kulit⁽³⁵⁾.

3. Kandungan Sirih Merah

a. Flavanoids

Flavonoid merupakan kandungan khas tumbuhan hijau yang terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, nektar, bunga, buah buni dan biji. Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon, terdiri dari 2 cincin benzen yang dihubungkan menjadi satu oleh rantai lurus yang terdiri dari 3 atom karbon. Agar mudah cincin diberi tanda A, B, dan C; atom karbon dinomori menurut sistem penomoran yang menggunakan angka biasa untuk cincin A dan C, serta angka beraksen untuk cincin B. Kerangka ini ditunjukkan dalam sistem C6-C3-C6⁽³⁶⁾.



Gambar 4. Struktur Flavonoids⁽³⁶⁾

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Flavonoid yang lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi (*Angiospermae*) adalah flavon dan flavonol dengan C- dan O-glikosida, isoflavon C- dan O-glikosida, flavanon C- dan O-glikosida, khalkon dengan C- dan O-glikosida, dan dihidrokhalkon, proantosianidin dan antosianin, auron O-glikosida, dan dihidroflavonol O-glikosida. Golongan flavon, flavonol, flavanon, isoflavon, dan khalkon juga sering ditemukan dalam bentuk aglikonnya. Flavonoid merupakan termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat⁽³⁷⁾.

Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik, menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim maupun non enzim. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik radikal hidroksi dan superoksida dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak. Aktivitas antioksidannya dapat menjelaskan mengapa flavonoid tertentu merupakan komponen aktif tumbuhan yang digunakan secara tradisional untuk mengobati gangguan fungsi hati⁽³⁸⁾.

Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar⁽³⁹⁾. Flavonoid merupakan senyawa polar karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih atau suatu gula, sehingga akan larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetilformamida, dan air. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air dan dengan demikian campuran pelarut di atas dengan air merupakan pelarut yang lebih baik untuk glikosida. Sebaliknya, aglikon yang kurang polar seperti isoflavon, flavanon, dan flavon serta flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform⁽³⁶⁾. Analisa flavonoid lebih baik dengan memeriksa aglikon yang terdapat dalam ekstrak tumbuhan yang telah dihidrolisis sebelum memperhatikan kerumitan glikosida yang ada dalam ekstrak asal⁽⁴⁰⁾.

b. Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya dalam gabungan, sebagai bagian dari system siklik. Alkaloid

sering kali beracun bagi manusia dan banyak yang mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol, jadi digunakan secara luas dalam bidang pengobatan. Alkaloid biasanya tanpa warna, sering kali bersifat optis aktif, kebanyakan berbentuk kristal tetapi hanya sedikit yang berupa cairan pada suhu kamar⁽⁴⁰⁾.

c. Minyak atsiri

Minyak atsiri atau minyak eteris adalah senyawa yang bersifat volatile sehingga menimbulkan bau yang khas dari tanaman penghasilnya. Minyak atsiri juga dikenal dengan sebutan minyak terbang, *essential oil*, atau *volatile oil*⁽⁴¹⁾. Minyak atsiri secara umum terdiri atas unsur-unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O), kadang-kadang terdiri atas nitrogen (N) dan belerang (S). Selain itu minyak atsiri juga mengandung komponen yang tidak dapat menguap yaitu resin dan lilin, tetapi dalam jumlah yang kecil. Berdasarkan komposisi kimia dan unsur-unsurnya minyak atsiri dibagi dua, yaitu : *hydrocarbon* dan *oxygenated hydrocarbon*. *Hydrocarbon* memiliki unsur-unsur hidrogen (H) dan karbon (C). Sedangkan *oxygenated hydrocarbon* mengandung unsur-unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O)⁽⁴²⁾.

Minyak atsiri bisa didapatkan manfaatnya dengan melalui berbagai cara penggunaan yaitu :

- (1) Oral, misal digunakan sebagai jamu.
- (2) Pemakaian luar/topikal, misal untuk dijadikan salep atau dijadikan minyak penghangat badan.
- (3) Inhalasi, misal digunakan untuk aroma terapi.
- (4) Digunakan sebagai pestisida⁽⁴¹⁾.

d. Tanin

Tanin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman dan disintesis oleh tanaman. Tannin tergolong senyawa polifenol dengan karakteristiknya yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan makromolekul lainnya. Tannin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tannin yang mudah terhidrolisis dan tannin terkondensasi. Tannin yang mudah terhidrolisis merupakan polimer gallic dan ellagic acid yang berikatan ester dengan molekul

gula, sedangkan tannin terkondensasi merupakan polimer senyawa flavonoid dengan ikatan karbon-karbon⁽⁴³⁾.

4. Metode Ekstraksi

a. Infudasi

Infudasi adalah ekstraksi dengan pelarut air pada suhu penangas air (bejana infusa tercelup dalam penangas air mendidih, suhu terukur 96-98 °C) selama waktu tertentu (15-20 menit). Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90 °C selama 15 menit. Simplisia dengan derajat halus yang sesuai dimasukkan ke dalam panci dan ditambahkan air secukupnya. Panaskan di tangas air selama 15 menit dihitung mulai suhu mencapai 90°C sambil sekali-kali diaduk. Serkai selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infusa yang dikehendaki (jika tidak dikatakan lain, dibuat infus 10%). Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan kampang. Oleh sebab itu, sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam⁽⁴⁴⁾.

b. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar), secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan⁽⁴⁷⁾. Maserasi biasanya dilakukan pada suhu 15°-20° C selama tiga hari sampai bahan-bahan yang larut, melarut⁽⁴⁵⁾.

c. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan atau penampungan

ekstrak) terus-menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan ⁽⁴⁴⁾.

d. Soxhlet

Proses yang diuraikan diatas adalah proses untuk menghasilkan ekstrak cair, yang akan dilanjutkan dengan proses penguapan. Proses penyarian berkesinambungan menggabungkan ketiga proses di atas. Metode ini merupakan penyempurnaan metode ekstraksi di mana alatnya disebut alat "Soxhlet". Ekstraksi berkesinambungan dengan alat Soxhlet adalah ekstraksi yang menggunakan pelarut selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik ⁽⁴⁴⁾.

Mekanisme dari metode ini adalah uap cairan penyari naik ke atas melalui pipa samping, kemudian diembunkan kembali ke pendingin tegak. Cairan turun ke labu melalui tabung yang berisi serbuk simplisia, karena adanya sifon, seluruh cairan akan kembali ke labu. Cara ini akan lebih menguntungkan karena uap air panas tidak melalui serbuk simplisia tetapi melalui pipa samping.

e. Penyarian berkesinambungan

Proses yang diuraikan di atas adalah proses untuk menghasilkan ekstrak cair, yang akan dilanjutkan dengan proses penguapan. Proses penyarian berkesinambungan menggabungkan ketiga proses diatas ⁽⁴⁴⁾.

A. Keterangan Empiris

Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) banyak diinformasikan memiliki khasiat sebagai anti hiperglikemik, namun kebanyakan informasi yang ada hanya sebatas empiris dan bukti ilmiahnya masih sangat minim. Banyak pengalaman bahwa penggunaan Sirih Merah dalam bentuk segar, simplisia maupun ekstrak kapsul dapat menyembuhkan berbagai penyakit salah satunya diabetes mellitus. Penggunaan Sirih Merah dalam bentuk teh herbal yang dilakukan oleh klinik herbal senter yang ada di Yogyakarta, di mana pasiennya

yang berobat sembuh dari Diabetes karena mengkonsumsi teh herbal Sirih Merah⁽³¹⁾. Menurut penelitian Sirih Merah mengandung flavonoid, alkaloid senyawa polifenolat, tanin, saponin dan minyak atsiri^(5,6). Flavonoid adalah senyawa organik polifenol yang mampu mereduksi oksidan dan mampu menghambat reaksi glikosilasi^(7,8). Selain itu kadar flavonoid yang besar diduga dapat meningkatkan aktivitas enzim glukosa oksidase⁽⁴⁶⁾. Penelitian ini untuk mendapatkan bukti ilmiah pengaruh infusa daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada mencit hiperglikemi yang diinduksi glukosa.



BAB III
METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

- a. Bahan uji penelitian ini adalah daun Sirih Merah, dimana daun yang digunakan adalah daun yang tidak terlalu muda dan belum terlalu tua. Daun Sirih Merah di dapat dari Pakem, Sleman , Yogyakarta
- b. Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit putih jantan galur *Bulb-c*, umur sekitar 2-3 bulan dengan berat badan rata-rata 20-30 gram sebanyak 30 ekor. Diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP), Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- c. Bahan untuk pengukuran kadar glukosa darah, yaitu :
 - (1) Glucose strip
 - (2) D-glukosa monohidrat, bahan ini digunakan untuk membuat hewan uji hiperglikemik dengan pemberian secara oral dalam bentuk larutan.
 - (3) Tween 80 0,1% dari laboratorium teknologi sediaan farmasi UII. Bahan ini digunakan sebagai pensuspensi Glibenklamid dalam air.
 - (4) Anti diabetik oral golongan Sulfonilurea yaitu Glibenklamid (generik) sebagai bahan pembanding (kontrol positif).
 - (5) Aquadest sebagai bahan pembanding (kontrol negatif) dan juga sebagai cairan penyari dalam pembuatan infusa daun Sirih Merah.

2. Alat

- a. Alat untuk membuat infusa daun sirih merah, yaitu: neraca analitik, alat-alat gelas, penangas air, corong Buchner, termometer.

- b. Alat untuk uji toleransi glukosa yaitu : glucotest pack, stopwatch, spuit oral, alat untuk mengambil darah.
- c. Alat yang digunakan untuk analisa data adalah komputer yang dilengkapi dengan piranti lunak microsoff excel, SPSS for windows.

B. Cara Penelitian

1. Determinasi tumbuhan

Determinasi tumbuhan Sirih Merah dilakukan dengan menggunakan buku “ Flora untuk sekolah di Indonesia” karangan Van Stenis (1975). Determinasi tumbuhan Sirih Merah dilakukan di laboratorium Taksonomi, Fakultas Biologi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

2. Persiapan bahan utama

Daun sirih dikumpulkan dari tumbuhan *Piper crocatum* Ruiz & Pav yang terdapat di kecamatan Pakem, Sleman, Yogyakarta. Setelah dicuci bersih kemudian dikeringkan di lemari pengering selama 3-4 hari. Setelah kering kemudian diserbuk.

3. Penyarian

Sejumlah bahan yang telah dikeringkan dan diserbuk dengan blender dimasukkan ke dalam panci infusa dan ditambahkan aquadest. Dipanaskan selama 15 menit terhitung suhu 90⁰C sambil sesekali diaduk. Serkai selagi panas, kekurangan volume ditambah air panas melalui ampas.

4. Pembuatan infusa

Kadar 5%(b/v) : sebanyak 5 gram simplisia kering diinfus pada suhu 90⁰ C selama 15 menit, dengan penambahan aquadest 100 ml dan di lebihkan dua kali berat bahan. Kemudian infus diserikai selagi panas, kekurangan volume ditambahkan air panas melalui ampas sehingga didapat volume infus 100 ml.

Kadar 10%(b/v) : sebanyak 10 gram simplisia kering diinfus pada suhu 90⁰ C selama 15 menit, dengan penambahan aquadest 100 ml dan di lebihkan dua kali berat bahan. Kemudian infus diserikai selagi panas, kekurangan volume ditambahkan air panas melalui ampas sehingga didapat volume infus 100 ml.

Kadar 20%(b/v) : sebanyak 20 gram simplisia kering diinfus pada suhu 90⁰ C selama 15 menit, dengan penambahan aquadest 100 ml dan di lebihkan dua kali berat bahan. Kemudian infus diserkai selagi panas, kekurangan volume ditambahkan air panas melalui ampas sehingga didapat volume infus 100 ml.

5. Pembuatan larutan glukosa 20%b/v

Larutan yang akan digunakan untuk membuat mencit hiperglikemik adalah larutan glukosa dengan konsentrasi 20%b/v. Larutan dibuat dengan langkah : 20 gram glukosa anhidrat dimasukkan kedalam labu takar 100 ml, kemudian dilarutkan dengan 40 ml aquadest. Setelah larut kemudian ditambahkan aquadest sampai volume 100 ml.

6. Penetapan Dosis dan pembuatan suspensi tablet Glibenklamid

Dosis Glibenklamid ditentukan berdasar faktor konversi manusia ke mencit pada dosis lazim Glibenklamid yaitu 2,5-5 mg, yang digunakan adalah 5 mg untuk mencit. Perhitungan untuk konversi dosis manusia ke mencit menggunakan rumus :

$$\text{Konversi : Dosis zat aktif} \times 0,0026$$

Berikut perhitungan pembuatan suspensi Glibenklamid dan dosis yang diberikan:

Berat tablet Glibenklamid dipasaran adalah 170 mg, dalam 1 tablet mengandung 5 mg glibenklamid, dengan prosentase kandungan glibenklamid tiap tablet 2,941 %.

Stock dibuat dengan melarutkan 1 tablet Glibenklamid, dengan dosis sebagai berikut :

$$\begin{aligned} 5 \text{ mg}/100 \text{ ml} &= 0,05 \text{ mg} / \text{ml} \\ &= 0,025 \text{ mg}/0,5 \text{ ml} \\ &= 0,025 \text{ mg}/20 \text{ g BB mencit} \end{aligned}$$

Dengan volume pemejanan penelitian 0,5 ml/20 g BB.

Hasil konversi dosis tersebut ke dosis manusia yaitu 9,615 mg. Dosis maksimal Glibenklamid adalah 15 mg, sehingga dosis tersebut masih memenuhi

range dosis terapi Glibenklamid. Jadi stock dibuat dengan cara 1 tablet Glibenklamid dihaluskan lalu dilarutkan dengan ditambahkan tween 80 0,1% sedikit demi sedikit sambil di aduk sampai homogen. Kemudian ditambahkan aquadest sampai volume 100 ml. Setiap akan digunakan digojok dahulu.

7. Penetapan Dosis Sirih Merah

1. Sirih Merah 20% = 20g /100 ml

Dengan volume pemejanan penelitian adalah 0,5 ml/20 g BB

$$\begin{aligned} \text{Dosis sirih merah yang diberikan sebesar} &= \frac{0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 20 \text{ g} \\ &= 0,1 \text{ g/20 g BB} \end{aligned}$$

2. Sirih Merah 10% = 10g /100 ml

Dengan volume pemejanan penelitian adalah 0,5 ml/20 g BB

$$\begin{aligned} \text{Dosis sirih merah yang diberikan sebesar} &= \frac{0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ g} \\ &= 0,05 \text{ g/20 g BB} \end{aligned}$$

3. Sirih Merah 20% = 20g /100 ml

Dengan volume pemejanan penelitian adalah 0,5 ml/20 g BB

$$\begin{aligned} \text{Dosis sirih merah yang diberikan sebesar} &= \frac{0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ g} \\ &= 0,025 \text{ g/20 g BB} \end{aligned}$$

8. Pembagian kelompok uji ^(47,48,49)

Hewan uji dibagi dan dikelompok secara acak menjadi 6 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit putih jantan.

Kelompok I : Tanpa perlakuan sebagai kontrol normal

Kelompok II : Sebagai kontrol negatif digunakan larutan aquadest.

Kelompok III : Sebagai kontrol positif digunakan suspensi tablet Glibenklamid 0,025 mg/20g BB

Kelompok IV : Perlakuan dengan infusa Sirih Merah dosis 0,1 g/20g BB, 30 menit kemudian dibebani glukosa

Kelompok V : Perlakuan dengan Infusa Sirih Merah dosis 0,05 g/20g BB, 30 menit kemudian dibebani glukosa

Kelompok VI :Perlakuan dengan Infusa Sirih Merah dosis 0,025g/20g BB, 30 menit kemudian dibebani glukosa

8. Uji aktivitas hipoglikemik

Tiga puluh ekor mencit putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok secara acak. Sediaan uji yang digunakan adalah dalam bentuk infusa daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav), sebagai kontrol negatif digunakan aquadest dan sebagai kontrol positif digunakan suspensi tablet glibenklamid. Mencit dipuasakan selama kurang lebih 18 jam. Kemudian mencit dibuat hiperglikemik dengan cara pembebanan glukosa 20% b/v 30 menit setelah perlakuan. Kemudian darah diambil dari ekor sesaat sebelum pemberian glukosa (menit ke-0) dan setelah pemberian glukosa (menit ke 15, 30, 60, 90, 120, 150). Kadar glukosa di ukur dengan menggunakan glucotest.

C. Analisis Hasil

Data yang diperoleh yakni data kuantitatif nilai kadar gula dalam darah terhadap waktu dari sampel darah kontrol maupun uji, dilihat signifikansi penurunan KGD menggunakan :

1. Prosentase daya hipoglikemik

Data glukosa darah dari tiap mencit diperhitungkan AUC_{0-150} nya (*area under curves* $_{0-150}$), yaitu luas area dibawah kurva hubungan kadar gula darah (mg/L) terhadap waktu pencuplikan (0-150 menit) dengan metode trapezoid. Harga AUC dihitung dengan rumus :

$$AUC = \frac{(t_2 - t_1)(k_2 + k_1)}{2} + \frac{(t_3 - t_2)(k_3 + k_2)}{2} + \dots + \frac{(t_6 - t_7)(k_6 + k_7)}{2}$$

Ket : T_1 = menit ke-0

k_1 = kadar glukosa darah pada $t = 0$

T_2 = menit ke- 15

k_2 = kadar glukosa darah pada $t = 15$

T_3 = menit ke-30

k_3 = kadar glukosa darah pada $t = 30$

T_4 = menit ke-60	k_4 = kadar glukosa darah pada $t = 60$
T_5 = menit ke-90	k_5 = kadar glukosa darah pada $t = 90$
T_6 = menit ke-120	k_6 = kadar glukosa darah pada $t = 120$
T_7 = menit ke- 150	k_7 = kadar glukosa darah pada $t = 150$

Sedangkan untuk persentase daya hipoglikemik pada setiap perlakuan dapat dihitung dengan membandingkan nilai AUC_{0-150} tiap perlakuan dengan kontrol negatif menggunakan rumus :

$$\% \text{ Daya Hipoglikemik} = \frac{(AUC_{0-150})_{KN} - (AUC_{0-150})_P}{(AUC_{0-150})_{KN}} \times 100\%$$

Dimana : AUC_{0-150} KN adalah rata-rata nilai AUC_{0-150} dari kontrol negatif dan AUC_{0-150} P adalah AUC total tiap perlakuan.

Data kadar glukosa serum darah yang diperoleh diplotkan kedalam kurva kadar glukosa darah (mg/dl) versus waktu (menit). Kemudian dihitung AUC_{0-150} pada tiap-tiap kelompok perlakuan dan dihitung potensi efek hipoglikemik. Data AUC_{0-150} semua perlakuan dianalisa dengan bantuan piranti lunak SPSS. Jika data bersifat parametrik atau berdistribusi normal akan dianalisa secara statistik dengan menggunakan analisis varian satu jalan (*one way ANOVA*)⁽⁵⁰⁾ dengan taraf kepercayaan 95 % menggunakan perangkat lunak SPSS. Jika populasi data tidak terdistribusi normal maka dilakukan transformasi data. Jika transformasi tetap tidak memperlihatkan distribusi normal atau tidak homogen, maka diuji dengan statistik nonparametrik yaitu Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan perangkat lunak SPSS.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Determinasi Tumbuhan

Determinasi tumbuhan dilakukan di laboratorium Taksonomi, Fakultas Biologi UGM, Yogyakarta. Determinasi tumbuhan dilakukan sebelum pengumpulan bahan yang akan diteliti. Hal ini dilakukan untuk mengetahui kebenaran identitas tumbuhan yang akan digunakan guna mencegah kemungkinan tercampurnya bahan dengan tumbuhan lain. Determinasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa tanaman yang digunakan untuk penelitian tersebut adalah benar. Hasil identifikasi tumbuhan yang dilakukan menunjukkan familia Piperaceae, genus *Piper*, species *Piper crocatum* Ruiz & Pav. dan nama daerah Sirih Merah

Daun Sirih Merah yang digunakan dalam penelitian ini dikumpulkan dari tempat yang sama, yaitu Pakem, Sleman, Yogyakarta dan pengambilan dilakukan pada waktu yang sama. Hal ini dimaksudkan untuk meminimalkan adanya variasi pada kandungan kimia daun Sirih Merah yang mungkin timbul akibat pengaruh tempat dan waktu pengambilan.

B. Pembuatan Sediaan Uji

Tumbuhan yang akan digunakan untuk penelitian yaitu daun Sirih Merah yang sudah dikumpulkan dan disortasi kemudian di cuci dengan air bersih di bawah air mengalir dengan tujuan untuk membersihkan daun Sirih Merah dari kotoran dan debu yang menempel. Daun yang telah bersih kemudian di tiriskan dan dikeringkan di lemari pengering selama 3-4 hari. Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kandungan air dan mencegah tumbuhnya jamur, reaksi enzimatik serta menghindari pembusukan pada bahan sehingga kandungan kimia yang terdapat dalam tumbuhan tersebut tidak rusak.

Daun Sirih Merah yang sudah dikeringkan kemudian diserbuk. Penyerbukan ini bertujuan untuk memperkecil ukuran daun Sirih Merah sehingga luas permukaan serbuk yang kontak dengan pelarut semakin besar. Semakin luas

permukaan serbuk yang kontak dengan pelarut maka semakin banyak kandungan kimia yang terlarut dalam sediaan infusa, sehingga penyarian lebih efektif dan sempurna.

Penyarian dilakukan dengan menggunakan metode infudasi. Hal tersebut dikarenakan pemakaian daun Sirih Merah sebagai antidiabetes mellitus di masyarakat yaitu dengan cara perebusan (infudasi). Kemudian diduga senyawa yang berefek antidiabetes adalah flavonoid yang memiliki sifat tahan panas pada suhu 90°C tapi tidak lebih dari 15 menit sehingga digunakan infundasi dalam proses penyarian. Pelarut yang digunakan dalam penyarian adalah *aquadest*, karena flavonoid mengandung gugus gula, sehingga dia larut ke dalam senyawa polar. Sesaat sebelum dipanaskan, simplisia dibasahi dengan cairan penyari. Tujuannya untuk memberikan kesempatan kepada penyari untuk memasuki pori-pori simplisia, mengganti udara di pori-pori simplisia yang kering dengan cairan penyari. Setelah itu baru dibuat infusa dengan dipanaskan selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90°C .

Pembuatan infusa dilakukan sesaat sebelum pemberian sediaan uji, untuk menghindari tumbuhnya jamur karena air merupakan media pertumbuhan jamur. Hasil infusa daun Sirih Merah berupa cairan berwarna coklat pekat.

C. Penentuan Kadar Glukosa Darah

Efek hipoglikemik infusa daun Sirih Merah terhadap hewan uji dapat diamati dengan mengukur kadar glukosa darah mencit pada waktu-waktu tertentu. Pengujian efek penurunan kadar glukosa darah dalam penelitian ini dilakukan secara enzimatik dengan menggunakan metode toleransi glukosa oral dan pengukuran kadar glukosa darah dengan glukometer yang menggunakan metode elektrokimia, yaitu berdasarkan pada pengukuran potensial (daya listrik) yang disebabkan oleh reaksi dari glukosa dengan bahan pereaksi glukosa pada elektroda strip.

D. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian infusa daun Sirih Merah terhadap penurunan kadar glukosa darah yang secara empiris telah digunakan oleh masyarakat sebagai anti diabetes. Penelitian penurunan kadar glukosa darah ini menggunakan metode toleransi glukosa oral. Prinsip kerjanya yaitu membebani hewan uji dengan glukosa hingga keadaan hiperglikemi tanpa merusak pankreas hewan uji. Hewan uji yang digunakan hewan uji mencit jantan Bulb-c dan sediaan uji yang digunakan adalah infusa daun Sirih Merah.

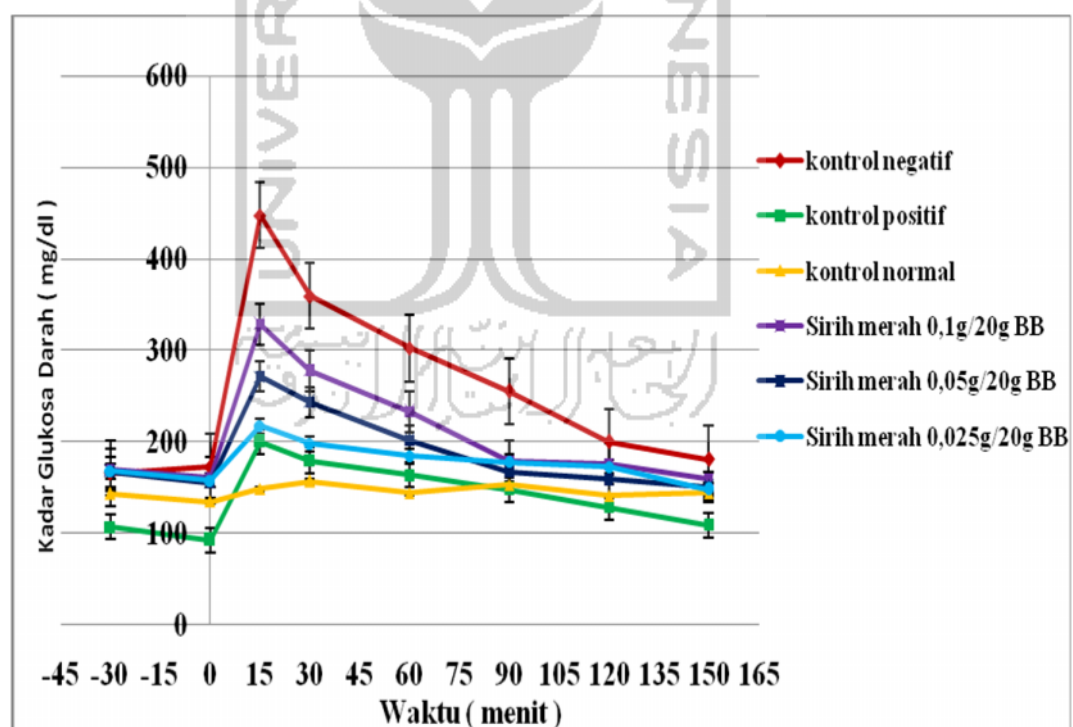
Uji dilakukan menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dimana 30 ekor mencit dibagi kedalam 6 kelompok secara acak yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor hewan uji. Sebelum diberi perlakuan, mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 18 jam dengan maksud menghindari pengaruh makanan terhadap kadar glukosa darah sehingga pengukuran kadar glukosa darah lebih akurat. Metode penetapan yang digunakan adalah UTGO (uji toleransi glukosa oral) dengan cara mencit dibebani glukosa 20%b/v. Pemberian dosis 20%b/v ini didasarkan pada optimasi dosis glukosa yang telah dilakukan sebelumnya. Dimana pemberian glukosa dosis 10%b/v belum menunjukkan kenaikan kadar glukosa darah yang tinggi seperti yang bisa dilihat pada lampiran 8, sehingga penurunan kadar glukosa darah oleh perlakuan lain tidak begitu terlihat, oleh karena itu dosis dinaikkan menjadi 20%b/v. Pembebanan glukosa dilakukan 30 menit setelah perlakuan infusa Sirih Merah dengan asumsi dalam jangka waktu 30 menit infusa daun Sirih Merah telah diabsorpsi sempurna. Dengan demikian zat aktif pada daun Sirih Merah diharapkan dapat memulai aksinya pada saat beban glukosa diberikan. Sehingga mencegah kenaikan kadar glukosa darah.

Setelah pembebanan, kemudian darah diambil dari ekor pada menit-menit tertentu, yaitu menit ke-0 (sesaat sebelum pembebanan glukosa) dan menit ke 15, 30, 60, 90, 120, 150. Kadar glukosa darah diukur dengan glukometer dan didapat hasil kadar glukosa darah sebagai berikut :

Tabel III. Rata- rata kadar glukosa darah (mg/dl) hewan coba tiap kelompok pada beberapa waktu pengambilan.

Menit	Rata- rata kadar glukosa darah (mg/dl) \pm SD					
	Kontrol normal	Kontrol negatif	Kontrol positif	Infusa 0,1g/20g BB	Infusa 0,05g/20g BB	Infusa 0,025g/20gBB
0	134,6 \pm 15,6	172,4 \pm 3,7	92,2 \pm 9,4	154,2 \pm 15,1	157,0 \pm 24,4	157,6 \pm 19,1
15	148,6 \pm 29,6	447,6 \pm 29,3	200,0 \pm 11,9	312,4 \pm 14,8	273,4 \pm 49,5	217,2 \pm 19,6
30	156,6 \pm 24,7	359,6 \pm 31,2	179,6 \pm 9,1	272,2 \pm 35,4	251,0 \pm 46,3	197,6 \pm 15,6
60	144,0 \pm 23,2	302,4 \pm 17,6	163,8 \pm 12,3	227,0 \pm 35,4	205,8 \pm 40,0	183,6 \pm 12,4
90	153,0 \pm 19,9	255,2 \pm 16,0	147,8 \pm 3,7	174,8 \pm 26,8	167,6 \pm 18,6	176,4 \pm 10,0
120	141,2 \pm 22,3	200,0 \pm 14,5	128,8 \pm 12,9	173,2 \pm 20,7	160,8 \pm 20,4	170,6 \pm 7,1
150	144,0 \pm 13,2	180,8 \pm 10,3	109,2 \pm 14,8	154,8 \pm 18,5	150,6 \pm 19,4	145,8 \pm 18,7

Data kadar glukosa darah dibuat kurva hubungan kadar glukosa darah (mg/dl) vs. waktu (menit). Profil kurva kadar glukosa darah mencit tiap kelompok disajikan pada gambar 5.



Gambar 5. Grafik Kadar glukosa darah (mg/dl) \pm SE hewan coba pada beberapa waktu pengambilan.

Dari grafik dapat dilihat bahwa kontrol negatif menunjukkan kadar darah tertinggi. Kontrol negatif bertujuan untuk melihat profil kadar glukosa darah

hewan coba setelah diberi glukosa dan tanpa diberi pengobatan sebelumnya. Oleh karena itu pada kontrol negatif hanya diberikan *aquades* yang merupakan pelarut yang tidak memiliki efek. Kontrol negatif ini digunakan untuk mengukur efektivitas perlakuan lain dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kadar yang diperoleh pada menit-menit tertentu selanjutnya dihitung AUC_{0-150} .

Tabel IV. Rerata AUC_{0-150} (mg.menit/dl) pada berbagai kelompok perlakuan.

Perlakuan	Jumlah (N)	AUC (mg.menit/dl) \pm SD
Kontrol (-)	5	41538 \pm 1826,66
Kontrol (+)	5	22582,5 \pm 392,16
Infusa 0,1 g/20g BB	5	31539 \pm 2521,77
Infusa 0,05 g/20g BB	5	29340 \pm 4362,567
Infusa 0,025 g/20g BB	5	27153 \pm 1697,542

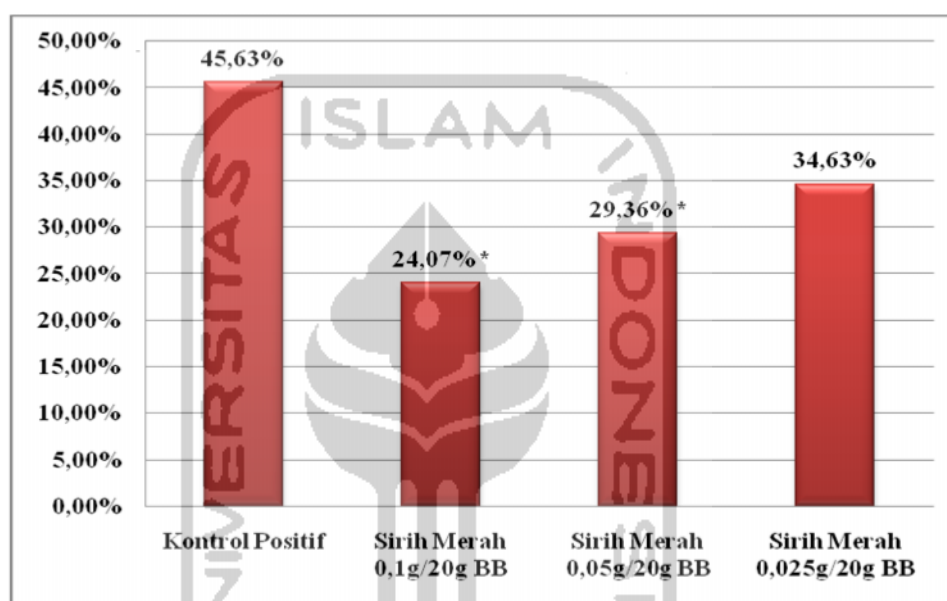
Parameter nilai AUC menggambarkan jumlah total glukosa yang mencapai sirkulasi sistemik, sehingga nilai AUC terbesar menunjukkan bahwa glukosa lebih banyak masuk ke sirkulasi sistemik. Pembebanan glukosa 20%b/v (kontrol negatif) menunjukkan nilai AUC total yang paling besar. Pada kontrol positif dan perlakuan dengan infusa menunjukkan AUC yang lebih rendah dari kontrol negatif yang berarti bahwa glukosa yang masuk ke sirkulasi sistemik lebih rendah dibandingkan kontrol negatif.

Untuk mengetahui efektivitas infus daun Sirih Merah dalam menurunkan kadar glukosa darah maka dilakukan analisis terhadap data persen penurunan kadar glukosa darah yang dapat dicari dengan rumus:

$$\% \text{ Daya Hipoglikemik} = \frac{(AUC_{0-150})_{KN} - (AUC_{0-150})_P}{(AUC_{0-150})_{KN}} \times 100\%$$

Persentase penurunan kadar glukosa darah dapat dilihat pada grafik 6. Dari grafik tersebut terlihat bahwa persentase penurunan kadar glukosa darah yang paling tinggi adalah kontrol positif yaitu sebesar 45%. Kontrol positif adalah kelompok perlakuan yang bertujuan sebagai pembandingan kelompok perlakuan lain, yang benar-benar mengalami penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Kontrol positif adalah kelompok yang digunakan untuk mengontrol metode yang digunakan. Kontrol positif harus memberikan efek positif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Sehingga, digunakan obat hipoglikemik yang telah dibuktikan secara klinis

sebagai obat hipoglikemik. Oleh karena itu, digunakan Glibenklamid yaitu obat hipoglikemik oral golongan Sulfonilurea yang telah terbukti secara klinis. Selain itu Glibenklamid dipilih karena efek penurunan kadar glukosa darahnya (hipoglikemik) yang kuat dibanding obat antidiabetes golongan lain dan mekanisme Glibenklamid yaitu merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita Diabetes yang sel-sel β -pankreasnya masih berfungsi dengan baik, yang mana kondisi tersebut diidentikkan pada hewan coba.



Gambar 6. Grafik Persentase daya hipoglikemik pada berbagai kelompok perlakuan

Penurunan kadar glukosa darah kontrol positif pada penelitian ini kurang optimal yaitu hanya sebesar 45 %. Hal ini serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menggunakan uji toleransi glukosa oral dengan kontrol positif Glibenklamid dosis 3 mg/kg BB, hanya memberikan penurunan kadar glukosa darah sebesar 29,9 % pada mencit setelah pemberian glukosa 10 g/kg BB⁽⁵¹⁾. Penelitian menggunakan hewan uji kelinci, pada dosis Glibenklamid 0,33 mg/kg BB memberikan penurunan kadar glukosa darah 39,78% dengan pembebanan glukosa 1 g /kg BB dan Glibenklamid dosis 0,233 mg/kg BB memberikan penurunan sebesar 41,15% dengan pemberian glukosa 50%, 5 ml/kgBB^(48,52). Kurang optimalnya persentase kontrol positif pada penelitian mungkin dikarenakan kurangnya dosis Glibenklamid yang digunakan. Dosis Glibenklamid yang kecil menyebabkan efek Glibenklamid pada sel target menurun, sehingga persentase penurunan kadar glukosa

darahnya juga hanya sebesar 45%. Akan tetapi, persentase penurunan kadar glukosa darah tersebut membuktikan bahwa Glibenklamid juga dapat berefek pada diabetagonik yang diinduksi glukosa dan dapat digunakan sebagai kontrol positif karena jelas terbukti berefek positif pada hewan coba.

Dari grafik (Gambar 6) terlihat bahwa persentase penurunan kadar glukosa darah dari yang tertinggi adalah kelompok kontrol positif, diikuti infusa daun Sirih Merah dosis 0,025g/20g BB, infusa daun Sirih Merah dosis 0,05g/20g BB dan infusa daun Sirih Merah dosis 0,1g/20g BB. Dari grafik terlihat bahwa infusa daun Sirih Merah 0,025g/20g BB yang memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah mendekati kontrol positif. Pada infusa daun Sirih Merah 0,05g/20g BB dan 0,1g/20g BB ternyata efek hipoglikemiknya semakin menurun, hal ini berarti bahwa kenaikan dosis infusa Sirih Merah tidak menaikkan efek hipoglikemik. Hal ini kemungkinan dikarenakan reseptor telah jenuh. Suatu obat untuk dapat menimbulkan efek harus berikatan dengan reseptor, sedangkan kemampuan reseptor untuk dapat berikatan dengan obat adalah berbeda-beda. Jika suatu reseptor sudah jenuh, walaupun dosis obat ditingkatkan, maka reseptor tersebut sudah tidak mampu lagi untuk berikatan dengan obat sehingga efeknya menurun⁽⁴⁸⁾. Oleh karena itu diperlukan penelitian lanjut terhadap dosis optimal sirih merah. Selain itu mungkin juga diakibatkan tidak sempurnanya penyarian pada saat infudasi karena volume bahan yang besar sehingga tidak semua bahan terendam dalam pelarut yang mengakibatkan zat aktif yang tersari menjadi lebih sedikit.

Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna pada perlakuan dalam menurunkan kadar glukosa darah, maka dilakukan uji statistik pada nilai AUC. Nilai AUC₀₋₁₅₀ dianalisis statistik menggunakan program SPSS 19. Uji yang dilakukan pertama kali yaitu uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal. Nilai signifikansi untuk dosis pembebanan glukosa sebesar $0,200 > 0,05$ yang berarti data terdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan analisis homogenitas varian dengan *Levene Statistic* untuk mengetahui homogenitas dari nilai AUC tiap-tiap kelompok perlakuan. Dari uji homogenitas varian didapatkan nilai signifikansi sebesar $0,119 > 0,05$ yang berarti data AUC memiliki varian yang homogen. Selanjutnya dilakukan uji analisis varian satu jalan (*One way anova*).

One way anova dilakukan untuk mengetahui apakah perlakuan yang diberikan mempunyai perbedaan yang signifikan. Berdasarkan anova satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% didapatkan nilai signifikansi $0,000 < 0,05$ yang berarti ada perbedaan yang bermakna antara kontrol negative dengan kontrol positif, perlakuan infusa dosis 0,1g/20g BB, 0,05g/20g BB dan 0,025g/20g BB dalam mempengaruhi kadar glukosa darah.

Untuk mengetahui dan membandingkan adanya perbedaan antar kelompok perlakuan, maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Multiple Comparison*. Signifikansi perbedaan persentase penurunan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan dapat dilihat grafik 6. Hasil uji *Post Hoc Multiple Comparison* menunjukkan bahwa antara kontrol negatif dengan kontrol positif ada perbedaan bermakna dalam penurunan kadar glukosa, demikian juga halnya antara kontrol negatif dengan perlakuan infusa daun Sirih Merah 0,1g/20g BB, 0,05g/20g BB dan 0,025g/20g BB. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa pemberian Glibenklamid dan infus daun Sirih Merah mempunyai kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa hewan coba yang diinduksi dengan glukosa.

Diantara perlakuan infusa 0,1g/20g BB, 0,05g/20g BB dan 0,025g/20g BB, masing-masing tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, jadi perbedaan dosis pada penelitian ini tidak begitu besar pengaruhnya dalam menurunkan kadar glukosa darah, namun infusa daun Sirih merah dosis 0,025g/20g BB memiliki potensi menurunkan kadar glukosa darah yang paling tinggi, dan tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif yang artinya kemampuan Sirih Merah dosis 0,025 g/20g BB dalam menurunkan kadar glukosa darah tidak berbeda dengan Glibenklamid.

Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa senyawa-senyawa flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin memiliki aktivitas hipoglikemik^(53,54,55). Cairan penyari yang digunakan yaitu *aquadest* yang bersifat polar, sehingga akan menarik zat aktif dari simplisia yang juga bersifat polar. Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) mengandung beberapa senyawa polar seperti tannin, saponin dan flavonoid^(5,6).

Tanaman obat yang berfungsi sebagai antidiabetes memiliki beberapa mekanisme kerja. Salah satunya melalui mekanisme kerja enzim glukosa oksidase. Enzim glukosa oksidase adalah enzim yang berfungsi untuk mengkatalisis oksidasi D-glukosa menjadi asam glukonat dengan menggunakan molekul oksigen sebagai akseptor elektron. Kadar flavonoid yang besar diduga dapat meningkatkan aktivitas enzim glukosa oksidase⁽⁴⁶⁾.

Namun, dari penelitian ini belum dapat diketahui senyawa pasti yang bertanggungjawab sebagai penurun kadar glukosa darah, sehingga untuk mengetahui kandungan zat aktif infusa daun Sirih Merah yang berperan pada penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes karena pemberian glukosa diperlukan penelitian lebih lanjut.



BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian penurunan kadar glukosa darah infusa daun Sirih Merah, dapat ditarik kesimpulan bahwa infus daun Sirih Merah dosis 0,1g/20g BB, 0,05g/20g BB dan 0,025g/20g BB mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit putih jantan yang diinduksi glukosa. Kenaikan dosis Infusa daun Sirih Merah tidak berkorelasi dengan efek penurunan kadar glukosa darah. Infusa dosis 0,025g/20g BB memiliki efek penurunan kadar glukosa darah paling tinggi, sebesar 34,63% dan kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah sama dengan kontrol positif.

B. Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut pengaruh infusa daun Sirih Merah dengan konsentrasi yang berbeda untuk mengetahui dosis minimal dan dosis maksimal serta dosis efektif yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.
2. Penelitian selanjutnya tentang Senyawa dari Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang bertanggung jawab dalam penurunan kadar glukosa darah dan mekanismenya dalam menurunkan kadar glukosa darah.
3. Penelitian selanjutnya diharapkan melakukan optimasi metode ekstraksi daun Sirih Merah sehingga diharapkan didapat kadar lebih tinggi dari senyawa yang diduga beraktivitas sebagai antidiabetes mellitus
4. Penelitian selanjutnya terhadap kadar senyawa aktif yang terdapat dalam infus daun Sirih Merah.

DAFTAR PUSTAKA

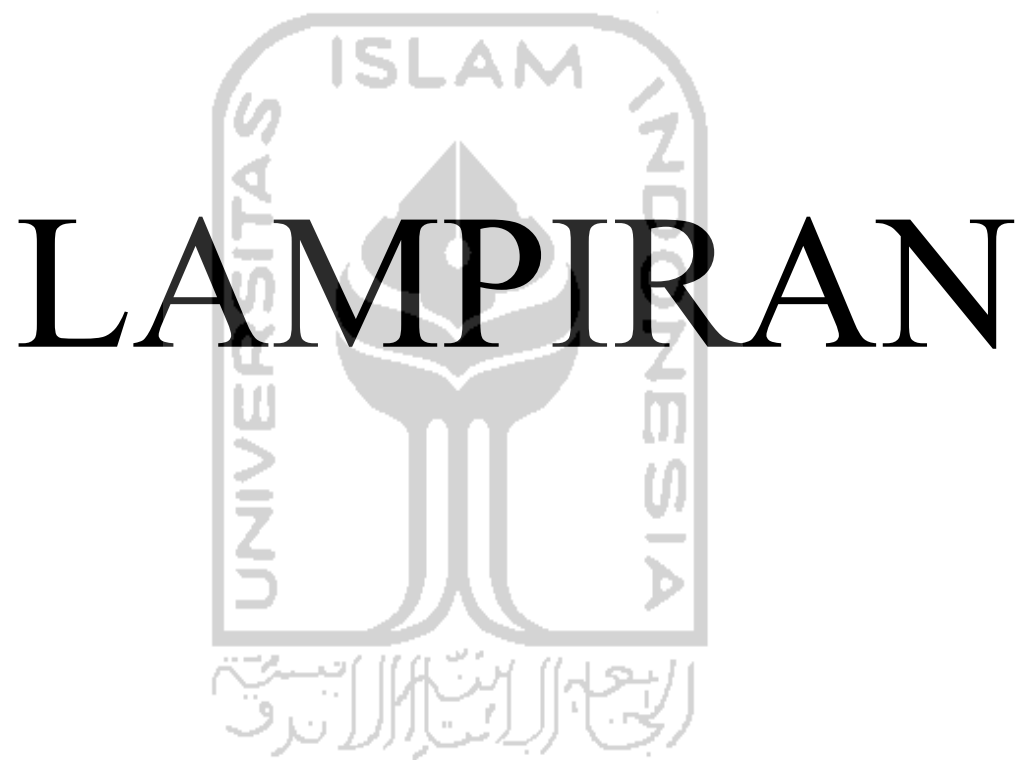
1. Subroto., 2006, *Ramuan Herbal Untuk Diabetes Mellitus*, Penebar Swadaya, Jakarta. 4-9
2. Suyono, S., 2005, Kecenderungan Peningkatan Jumlah Penyandang Diabetes, dalam *Penatalaksanaan Diabetes Terpadu*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.1-4
3. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2006, Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2006. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Jakarta. 1-48
4. Suharmiaty., 2003, Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Surabaya, *Cermin Dunia Kedokteran* No. 140 :13
5. Sudewo, B., 2005, *Basmi Penyakit dengan Sirih Merah*, PT. AgroMedia Pustaka, Yogyakarta.
6. Dewi N,A., 2010. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Sirih Merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*). *Skripsi*, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
7. Bambang, S., Eko, S., Efek Jus Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Sebagai Antimodifikasi Protein Plasma Akibat Reaksi Glikosilasi *in vitro*. Bagian Kimia Kedokteran-Kelompok Studi Radikal Bebas dan Pemanfaatan Bahan Alam, Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru.
8. Widowati, W., 2008, Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes, *JKM*. Vol 7 No.2 : 193-202.
9. American Diabetes Association, 2005, *Diabetes Care* : Standars of medical care in diabetes, 28(1) : 4-36.
10. Corwin, E.J., 2009, *Buku Saku Patofisiologi (Handbook of Pathophysiology)* Edisi 3, diterjemahkan oleh Nike Budi Subekti. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 618-644.
11. Dipiro, J., 2005, *Pharmacoteraphy a Pathophysiologic Approach*, The McGrawHill Medical Publishing, New York.1333-1421.
12. Sylvia. P, A., Wilson, M.L., 2006, *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*, Edisi 4, Diterjemahkan oleh Peter Anugrah. Penerbit Kedokteran EGC, Jakarta 1259-1272
13. Tjokroprawiro A., 2006. *Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes Mellitus*. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.1-9.
14. Olson J, 2004, *Belajar Mudah Farmakologi*, Diterjemahkan oleh Linda Candranata. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
15. American Dabetes Association, 2009, *Standars of medical care in diabetes-2009*, *Diabetes Care*, Volume 32. (diakses 10 Oktober 2010)
16. Sudoyo, A.W, Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata M., Setiadi S., 2007,*Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid III. Edisi ke empat, Balai Penerbit Fk UI, Jakarta.534-536

17. Soegondo, S., Soewondo,P., Subekti I., 2002, Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu sebagai Panduan Penatalaksanaan Diabetes Melitus bagi Dokter maupun Edukator, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta 3-7,12.
18. Anonim, 2005. Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus, Departemen Kesehatan. 10-19,21.
19. Asdie, A.H., 2000, *Patogenesis dan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2*. Medika Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 41-65
20. Tjay, H.T dan Rahardja, K.,2002. *Obat-obat penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*, edisi 5, Gramedia, Jakarta 693-712,791-808.
21. Mag, 2004. *Pilihan baru pengobatan diabetes* , <http://www.gizi.net/eng/index.html>. (diakses 10 oktober 2010).
22. Utami, P., 2003. *Tanaman obat untuk megatasi diabetes mellitus*, Agromedia Pustaka, Jakarta 1-16,31-32
23. Goodman G.A., Hardman, J. G., Limbird, L. E., 2001, *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.*, McGraw-Hill, New York, 1701.
24. Lacy, C.F., 2006, *Drug Information Handbook : A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals*,Ed. 14th, Lexi-comp Inc., America.
25. Anonim, 2004, Diabetes mellitus, http://www.yahoo.com/bentham.org/sample_issue/emegl/keeskemetims/html.(diakses 10 oktober 2010).
26. Neal, M.J., 2005, *At a Glance : Farmakologi Medis*, Edisi 5, Diterjemahkan oleh Juwalita Surapsari. Erlangga, Jakarta.78-79
27. Katzung, B.G., 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi II. Diterjemahkan oleh Dripta Sjahbana. Salemba Medika, Jakarta. 671-678.
28. Mc Evoy,G., 2005. *Hormones and Synthetic Substitutes*, Volume , AHFS Drug Information, American Society of Health ,68 : 20.
29. Richter, R., Colombo J.P., 1981, *Clinical Chemistry Theory and Practice Interpretation*,New York, 637-638.
30. Anonim. 2008. *Sirih Merah*. <http://balittro.litbang.deptan.go.id> (diakses 10 oktober 2010).
31. Manoi, F., 2007, *Sirih Merah Sebagai Tanaman Multi Fungsi*, Warta Puslitbangbun Vol.13 (2). <http://balittro.litbang.deptan.go.id> (diakses 10 oktober 2010).
32. Kardinan dan Taryono. 2003. *Tumbuhan Obat Lembaga Biologi Nasional LIPI*. Balai Pustaka. Jakarta.
33. Anonim, 2009, *Daun Sirih*, <http://www.x3-prima.com/2009/11/daun-sirih.html> (diakses 10 oktober 2010).
34. Dharma. 1997. *Manfaat Sirih Merah sebagai Pembasmi Penyakit Diabetes*. <http://www.bptp-jakarta@litbang.deptan.go.id>. (diakses 10 Oktober 2010).
35. Anonim, 2009, *tanaman-herbal*, <http://pandjiwinoto.co.cc/wp-content/uploads/2009/08/tanaman-herbal.pdf> (diakses 10 oktober 2010).
36. Markham, K.R., 1988, *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, Penerbit ITB, Bandung.

37. Yuli R, 2008, Penentuan Kandungan Flavonoid dari Ekstrak Metanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa Scheff Boerl*), *LOGIKA*, Agustus 2008, hal. 1 8 Volume 5, Nomor 1.
38. Robinson T., 1991, *The Organic Constituents of Higher Plants 6th ed.*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Penerbit ITB, Bandung.
39. Fitrya, Lenny, A., dan Fitria, S., 2009. Identifikasi Flavonoid dari Buah Tumbuhan Mempelas. *Jurnal Penelitian Sains* Volume 12 Nomer 3(C) 12305.
40. Harborne., J.B., 1987. *Metode Fitokomia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Cetakan II. Diterjemahkan oleh K, Padinawinata dan I, Soediro. Penerbit ITB Bandung.
41. Kardinan A., 2005. *Kiat Mengatasi Masalah Praktis : Tanaman Penghasil Minyak Atsiri Komoditas Wangi Penuh Potensi*. Jakarta : Agro Media Pustaka, 67, 69.
42. Diana. *Minyak Sereh*. <http://www1.bpkpenabur.or.id/jelajah/08/biologi.html>. (diakses 10 februari 2011).
43. Jayanegara A., Sofyan A., 2008, Penentuan Aktivitas Biologis Tanin Beberapa Hijauan Secara *In Vitro* Menggunakan 'Hohenheim Gas Test' dengan Polietilen Glikol Sebagai Determinan. *Media Peternakan*, 44-52.
44. Anonim, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat dan makanan*, Cetakan pertama, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal pengawasan Obat dan Makanan, Direktorat pengawasan Obat Tradisional, Jakarta, 5-6, 9-12.
45. Ansel, HC., 1985, *Introduction To Pharmaceutical Dossage Form*, Lea & Febiger, Philadelphia, 342-352.
46. Laela, A., 2008. Potensi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Aktivator Enzim Glukosa Oksidase. *Skripsi*. Program Studi Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor, Bogor.
47. James D.B., Owolabi O.A., Elebo N., Hassan S., Odemene L., 2009. Glucose tolerance test and some biochemical effect of *Phyllanthus amarus* aqueous extract on normaglycemic albino rats. *African Journal of Biotechnology* Vol 8(8).1637-1642.
48. I ketut, A., Elin, Y., Andreanus, A.S., Endang, K., Maria, I.I., Joseph, I.S., Suwendar. 2004. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Vol XXIX, No.2.43-49.
49. Tanti, A.Z., Arifah, S.W., 2005. Pengaruh Decocta Daun Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Kelinci Yang Dibeberi Glukosa. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, Vol 6 No.1,26-34.
50. Walpole, R.E., Myers, R.H., Myers, S.L., 2007, *Probability and Statistic for Engineers and Scientist*, Eight Edition, Pearson Educational Internasional, New Jersey, 531-3.
51. Djilani, A., Toudert, N., Djilani, S. 2011. Evaluation of the Hypoglycemic Effect and Antioxidant Activity of Methanol Extract of *Ampelodesma mauritanica* Roots., *Life Sciences and Medicine Research*, Volume 2011: LSMR-31.

52. Djoko, W., Susanti., 2008. Aktivitas Hipoglikemik Ekstrak Etanolik Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) dan Pengaruhnya Terhadap Stimulasi Parasimpatik pada Kelinci Jantan Yang Dibebeani Glukosa. *Journal of Traditional Medicine*. Vol 13 No.43.
53. Adeneye A.A., Agbaje,E.O., 2008. Pharmacological Evaluation of Oral Hypoglycemic and Antidiabetic Effect of Fresh Leaves Ethanol of *Morinda lucida* Benth. In Normal and Alloxan-Induced Diabetic Rats. *African Journal of Biomedical Research*, Vol 11 ,65-71.
54. Vivek K.S., Suresh K., Hitesh J. and Shivakuma H., 2010. Hypoglycemic Activity of *Ficus glomerata* in Alloxan Induced Diabetic Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Volume 1.18-23.
55. Zulhipri., Irma, R.K., Imam, S., 2007. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dengan Berbagai Pelarut. *Ebers Papyrus*. Vol 13 No.3, 89-97.





LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (mg/dl) dari berbagai kelompok perlakuan

Kelompok	Mencit	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)							
		Awal	Menit ke -0	Menit ke-15	Menit ke-30	Menit ke-60	Menit ke-90	Menit ke-120	Menit ke-150
Kontrol Normal	1	141	131	184	179	174	170	114	156
	2	175	141	141	170	111	156	130	145
	3	157	157	174	166	135	135	148	145
	4	115	115	130	152	149	174	174	152
	5	129	129	114	116	152	130	140	122
Rata-rata		143,4	134,6	148,6	156,6	144,2	153	141,2	144
Kontrol Negatif	1	165	175	446	346	275	233	205	186
	2	161	170	486	385	297	247	195	177
	3	166	175	404	324	306	256	187	170
	4	176	175	447	399	320	266	223	196
	5	160	167	455	344	314	274	190	175
Rata-rata		165,6	172,4	447,6	359,6	302,4	255,2	200	180,8
Kontrol Positif	1	94	88	198	167	162	152	137	127
	2	115	88	185	185	177	144	110	92
	3	94	84	202	179	176	148	127	105
	4	128	108	218	191	153	144	126	100
	5	103	93	197	176	151	151	144	122
Rata-rata		106,8	92,2	200	179,6	163,8	147,8	128,8	109,2
Infusa Sirih Merah 0,1 g/20g BB	1	170	145	298	213	182	180	167	157
	2	173	147	311	281	233	140	146	127
	3	169	162	319	278	233	213	199	157

	4	166	140	334	309	209	162	166	154
	5	171	177	300	280	278	179	188	179
Rata-rata		169,8	154,2	312,4	272,2	227	174,8	173,2	154,8
Infusa Sirih Merah 0,05 g/20g BB	1	177	166	295	277	187	177	177	158
	2	145	116	189	180	149	137	137	127
	3	173	164	304	294	206	183	186	177
	4	164	155	272	251	242	163	147	137
	5	176	174	297	243	245	178	157	154
Rata-rata		167	155	271,4	249	205,8	167,6	160,8	150,6
Infusa Sirih 0,025g/20g BB	1	164	129	195	181	169	164	163	154
	2	176	159	226	219	195	183	180	131
	3	155	165	203	187	174	167	164	160
	4	171	160	217	193	183	183	173	121
	5	171	175	245	208	197	185	173	163
Rata-rata		167,8	157,6	217,2	197,6	183,6	176,4	170,6	145,8



 رَجَاءُ الْإِسْتِغْفَارِ الْإِنْتِزَاعِ

Lampiran 2. Data Auc₀₋₁₅₀ (mg.menit/dl) dari berbagai kelompok perlakuan.

Kelompok	Mencit	AUC						Total
		Menit 0-15	Menit 15-30	Menit 30-60	Menit 60-90	Menit 90-120	Menit 120-150	
Kontrol Negatif	1	4657,5	5940	9315	7620	6570	5865	39967,5
	2	4920	6532,5	10230	8160	6630	5580	42052,5
	3	4342,5	5460	9450	8430	6645	5355	39682,5
	4	4665	6345	10785	8790	7335	6285	44205
	5	4665	5992,5	9870	8820	6960	5475	41782,5
Rata-rata		4650	6054	9930	8364	6828	5712	41538
Kontrol Positif	1	2145	2737,5	4935	4710	4335	3960	22822,5
	2	2047,5	2775	5430	4815	3810	3030	21907,5
	3	2145	2857,5	5325	4860	4125	3480	22792,5
	4	2445	3067,5	5160	4455	4050	3390	22567,5
	5	2175	2797,5	4905	4530	4425	3990	22822,5
Rata-rata		2191,5	2847	5151	4674	4149	3570	22582,5
Infusa Sirih Merah 0,1g/20g BB	1	3322,5	3832,5	5925	5430	5205	4860	2857
	2	3435	4440	7710	5595	4290	4095	29565
	3	3607,5	4477,5	7665	6690	6180	5340	33960
	4	3555	4822,5	7770	5565	4920	4800	31432,5
	5	3577,5	4350	8370	6855	5505	5505	34162,5
Rata-rata		3499,5	4384,5	7488	6027	5220	4920	31539
Infusa Sirih Merah 0,05g/20g	1	3382,5	4290	6960	5460	5310	5025	30502,5
	2	2287,5	2767,5	4935	4290	3960	3810	22050
	3	3510	4485	7500	6690	6180	5430	3375

BB	4	3202,5	3922,5	7395	6075	4650	4260	29505
	5	3532,5	4050	7320	6345	5025	4665	30937,5
Rata-rata		3198	3903	6822	5772	5025	4620	29340
Infusa Sirih Merah 0,025g/20g BB	1	2430	2820	5250	4995	4905	4755	25305
	2	2962,5	3337,5	6210	5670	5445	4665	28380
	3	2685	2925	5415	5115	4965	4860	25920
	4	2752,5	3075	5640	5490	5340	4410	26782,5
	5	3075	3397,5	6075	5730	5370	5040	29377,5
Rata-rata		2811	3111	5730	5436	5259	4806	27153



Lampiran 3. Perhitungan persentasi Daya Hipoglikemik dari berbagai kelompok perlakuan

Rumus perhitungan :

$$\% \text{ Daya Hipoglikemik} = \frac{(AUC_{0-150})_{KN} - (AUC_{0-150})_P}{(AUC_{0-150})_{KN}} \times 100\%$$

a. Kontrol Positif

$$\begin{aligned} \% \text{ Daya Hipoglikemik} &= \frac{41542,5 - 22582,5}{41542,5} \times 100\% \\ &= 45,64 \% \end{aligned}$$

b. Infusa Daun Sirih Merah 0,1g/20g BB

$$\begin{aligned} \% \text{ Daya Hipoglikemik} &= \frac{41542,5 - 31539}{41542,5} \times 100\% \\ &= 24,08\% \end{aligned}$$

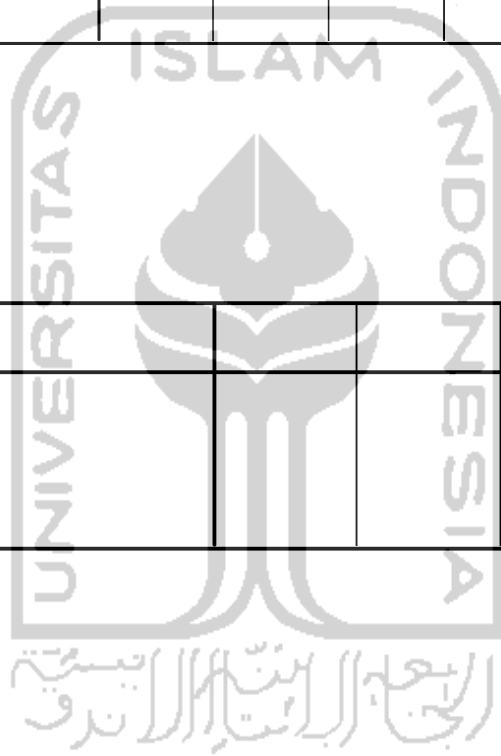
c. Infusa Daun Sirih Merah 0,05 g/20g BB

$$\begin{aligned} \% \text{ Daya Hipoglikemik} &= \frac{41542,5 - 29325}{41542,5} \times 100\% \\ &= 29,40\% \end{aligned}$$

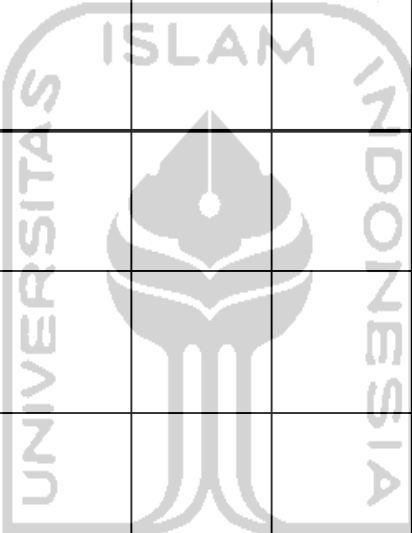
d. Infusa Daun Sirih Merah 0,025 g/20g BB

$$\begin{aligned} \% \text{ Daya Hipoglikemik} &= \frac{41542,5 - 26961}{41542,5} \times 100\% \\ &= 35,10 \% \end{aligned}$$

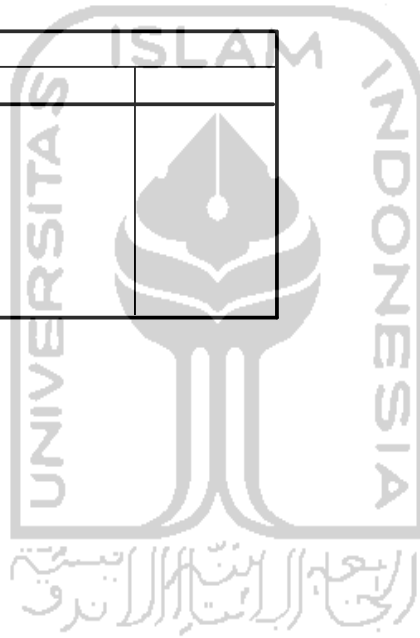
Lampiran 4. Output SPSS Normality dan homogeneity AUC_{0-150} dari berbagai perlakuan.



Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets



Lampiran 6. Perhitungan Dosis Glibenklamid tiap-tiap mencit.

Dosis Glibenklamid yang di berikan untuk masing-masing mencit adalah sebagai berikut :

- a. Mencit 1 dengan BB = 41,7 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{41,7 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,04$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,04 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ mg} = 0,052 \text{ mg}$$

$$= 0,052 \text{ mg} / 41,7 \text{ g BB} = 1,25 \text{ mg/kg BB}$$

- b. Mencit 2 dengan BB = 42,3 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{42,3 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ mg} = 1,057 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,057 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ mg} = 0,053 \text{ mg}$$

$$= 0,053 \text{ mg} / 42,3 \text{ g BB} = 1,25 \text{ mg/kg BB}$$

- c. Mencit 3 dengan BB = 43 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{43 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,075 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,075 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ mg} = 0,054 \text{ mg}$$

$$= 0,054 \text{ mg} / 43 \text{ g BB} = 1,25 \text{ mg/kg BB}$$

- d. Mencit 4 dengan BB = 44 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{44 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,1 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ mg} = 0,055 \text{ mg}$$

$$= 0,055 \text{ mg} / 44 \text{ g BB} = 1,25 \text{ mg/kg BB}$$

- e. Mencit 5 dengan BB = 40,5 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{40,5 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,012 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,012 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ mg} = 0,051 \text{ mg}$$

$$= 0,051 \text{ mg} / 40,5 \text{ g BB} = 1,25 \text{ mg/kg BB}$$

Lampiran 7. Perhitungan dosis Sirih Merah tiap-tiap mencit.

Dosis Sirih Merah yang di berikan untuk masing-masing mencit adalah sebagai berikut :

1. Sirih Merah 20% = 20 g/100 ml

a. Mencit 1 dengan BB = 38 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{38 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 0,95 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,95 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 20 \text{ g} = 0,19 \text{ g}$$

b. Mencit 2 dengan BB = 39 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{39 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 0,975 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,975 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 20 \text{ g} = 0,195 \text{ g}$$

c. Mencit 3 dengan BB = 35,5 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{35,5 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 0,887 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,887 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 20 \text{ g} = 0,177 \text{ g}$$

d. Mencit 4 dengan BB = 41 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{41 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,025 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,025 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 20 \text{ g} = 0,205 \text{ g}$$

e. Mencit 5 dengan BB = 39,7 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{39,7 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 0,992 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,992 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 20 \text{ g} = 0,198 \text{ g}$$

2. Sirih Merah 10% = 10 g/100 ml

a. Mencit 1 dengan BB = 40,5 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{40,5 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,012 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,012 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ g} = 0,101 \text{ g}$$

b. Mencit 2 dengan BB = 38 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{38 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 0,95 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,95 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ g} = 0,095 \text{ g}$$

c. Mencit 3 dengan BB = 43 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{43 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,075 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,075 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ g} = 0,107 \text{ g}$$

d. Mencit 4 dengan BB = 39 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{39 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 0,975 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,975 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ g} = 0,097 \text{ g}$$

e. Mencit 5 dengan BB = 41,5 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{41,5 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,037 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,037 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ g} = 0,1037 \text{ g}$$

3. Sirih Merah 5% = 5 g/100 ml

a. Mencit 1 dengan BB = 42 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{42 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,05 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,05 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ g} = 0,0525 \text{ g}$$

b. Mencit 2 dengan BB = 42 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{42 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,05 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,05 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ g} = 0,052 \text{ g}$$

c. Mencit 3 dengan BB = 40,5 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{40,5 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,012 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1,012 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ g} = 0,051 \text{ g}$$

d. Mencit 4 dengan BB = 40 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{40 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis} = \frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ g} = 0,05 \text{ g}$$

e. Mencit 5 dengan BB = 43,1 g

$$\text{Volume pemejanaan} = \frac{43,1 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} = 1,077 \text{ ml}$$

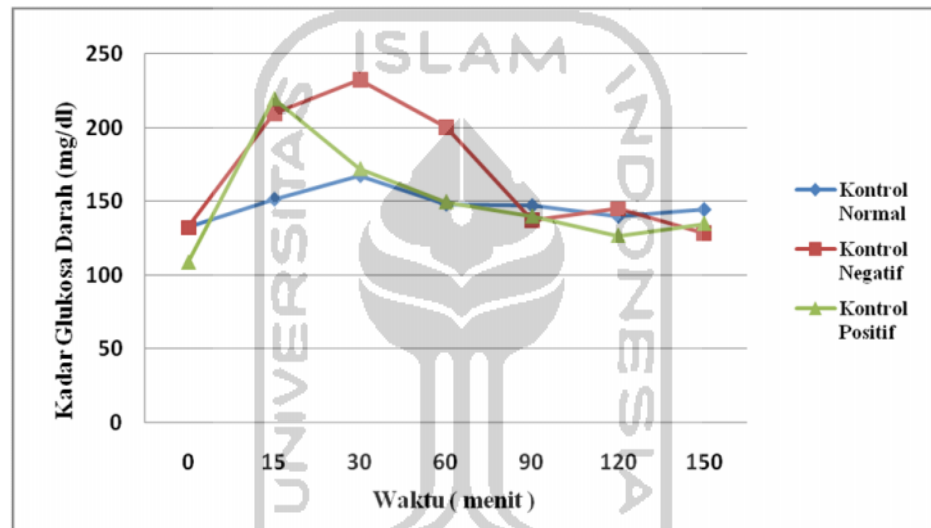
$$\text{Dosis} = \frac{1,077 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ g} = 0,054 \text{ g}$$



Lampiran 8. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa darah (mg/dl) berbagai kelompok perlakuan pada saat optimasi.

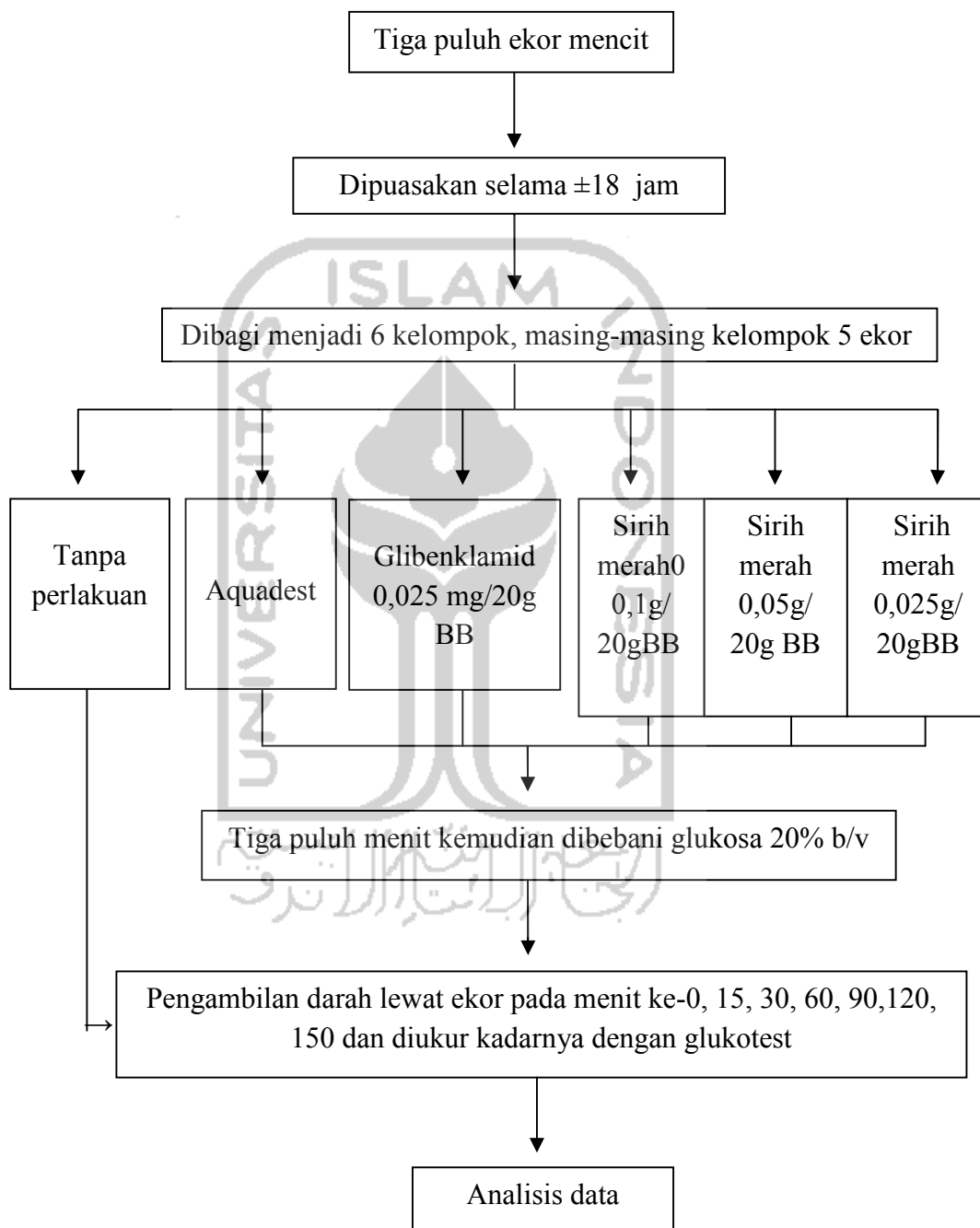
Kelompok	Mencit	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)						
		Menit ke -0	Menit ke-15	Menit ke-30	Menit ke-60	Menit ke-90	Menit ke-120	Menit ke-150
Kontrol Normal	1	131	184	179	174	170	114	156
	2	141	141	170	111	156	130	145
	3	157	174	166	135	135	148	145
	4	115	130	152	149	174	174	152
	5	129	114	116	152	130	140	122
Rata-rata		134,6	148,6	156,6	144,2	153	141,2	144
Kontrol Negatif	1	122	198	198	207	181	184	205
	2	156	253	367	198	145	150	129
	3	133	278	174	213	173	182	174
	4	130	241	269	156	150	165	109
	5	106	286	386	425	173	188	152
Rata-rata		129,4	251,2	278,8	239,8	164,4	173,8	153,8
Kontrol Positif	1	108	148	199	153	131	123	149
	2	113	199	159	149	165	122	119
	3	95	245	123	108	115	123	140
	4	89	241	158	142	122	105	131
	5	107	232	173	165	131	110	110
Rata-rata		102,4	213	162,4	143,4	132,8	116,6	129,8

Grafik Kadar Glukosa Darah (mg/dl) dari berbagai perlakuan pada saat optimasi.



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
الجامعة الإسلامية
الابن سينا

Lampiran 9. Skema alur penelitian

Skema Alur Penelitian

Lampiran 10. Dokumentasi Penelitian



a. Alat infudasi



b. Hasil infusa Siriw Merah dan Larutan Glukosa 20%b/v



c. Alat glukotest Strip



d. Pengukuran dengan Glukotest



e. Pengambilan darah melalui ekor



UNIVERSITAS GADJAH MADA
FAKULTAS BIOLOGI
LABORATORIUM TAKSONOMI TUMBUHAN

Jl. Teknika Selatan Sekip Utara Yogyakarta 55281, Telp. (0274) 6492272/6492262; Fax: (0274) 580839

SURAT KETERANGAN

Nomer : 0232 / T.Tb. / XII / 2010

Yang bertanda tangan dibawah ini, Kepala Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Fakultas Biologi UGM, menerangkan dengan sesungguhnya bahwa :

Nama : Novita Dyah Setyaningrum
NIM : 06613027
Asal instansi : Fakultas MIPA – UII Yogyakarta

telah melakukan identifikasi tumbuhan dengan hasil sebagai berikut :

Familia : Piperaceae
Genus : Piper
Species : *Piper crocatum* Ruiz & Pav.
Nama Daerah : Sirih Merah

identifikasi tersebut dibantu oleh Drs. Heri Sujadmiko, M.Si.
Demikian surat keterangan ini diberikan untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Yogyakarta, 22 Desember 2010

Mengetahui,
Dekan Fakultas Biologi
Universitas Gadjah Mada

Kepala Laboratorium
Taksonomi Tumbuhan
Fakultas Biologi UGM



Dr. Retno Peni Sancayaningsih, M.Sc.
NIP. 195509291982032002

Drs. Heri Sujadmiko, M.Si.
NIP. 19640209 199103 1001



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA
KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(Ethical Clearance)**

Nomor: KE/FK/ 256 /EC

Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, setelah mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan bahwa penelitian dengan:

Judul : Pengaruh Pemberitahuan Infusa Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum Ruiz & Pav*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan Yang Dibebeani Glukosa

Peneliti utama : Novita Dyah Setyaningrum

Pembimbing/Penanggung Jawab Medis : 1. Farida Hayati, M.Si.,Apt.
2. Hady Ansyory T, S.Si.,Apt.

Lembaga/tempat penelitian : Laboratorium Farmakologi Universitas Islam Indonesia

dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan, dengan catatan sewaktu-waktu Komisi dapat melakukan pemantauan.

Yogyakarta, **12 MAY 2011**

Prof. dr. Mohammad Hakimi, Sp. OG (K), Ph.D
Ketua

dr. Tri Wibawa, Ph.D
Sekretaris