

**PERBANDINGAN DOSIS AIR SIRIH HIJAU (*Piper betle L*)
DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus L*) YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

SKRIPSI



Oleh:

**RINDA AYUDYA
1808260002**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

**PERBANDINGAN DOSIS AIR SIRIH HIJAU (*Piper betle L*)
DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus L*) YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**RINDA AYUDYA
1808260002**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rinda Ayudya

NPM : 1808260002

Judul Skripsi : Perbandingan Dosis Air Sirih Hijau (*Piper betle L*)
Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih
(*Rattus norvegicus L*) Yang Diinduksi Aloksan

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 08 Agustus 2022



Rinda Ayudya



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website: www.umsu.ac.id E-mail: rektor@umsu.ac.id
Bankir: Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : RINDA AYUDYA

NPM : 1808260002

Judul : Perbandingan Dosis Air Sirih Hijau (*Piper betle L.*)
Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih
(*Rattus norvegicus L.*) Yang Diinduksi Aloksan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(dr. Ilham Hariaji, M.Biomed)

Penguji 1

(dr. Debby Mirani Lubis, M.Biomed, AIFO-K) (Dr. dr. Shahrul Rahman, Sp.PD-FINASIM)

Penguji 2

Mengetahui,

Dean FK-UMSU



(dr. Siti Maslinda Siregar, Sp. THT-KL (K))
NIDN: 01060982201

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 08 September 2022

PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *subhanahu wa ta'ala* karena berkat rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini dibuat dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 2) dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 3) dr. Ilham Hariaji, M.Biomed selaku dosen pembimbing skripsi yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
- 4) dr. Debby Mirani Lubis, M.Biomed, AIFO-K selaku penguji 1 yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
- 5) Dr. dr. Shahrul Rahman, Sp.PD-FINASIM selaku dosen penguji 2 yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
- 6) Orang tua saya, Bapak Suyono dan Ibu Murni serta keluarga saya yang selalu memberikan doa, kasih sayang, juga dukungan, baik material maupun moral.
- 7) Saudara saya adik-adik saya Rizky Andika, dan Rania Azzahra yang telah membantu dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 8) Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak
- 9) Asisten Laboratorium Farmakologi, Abangda Rizki yang telah membantu dalam pengerjaan skripsi ini.
- 10) Teman - teman seperjuangan saya, Mutia Haliza Karo Karo, Gebby Nusantara, Ifadatul Fatihin, Yulia Ananda Putri Rangkuti, Hamimatur Rohmah, Erliani, Firda Syakirina Purwoko, Basrah Bee, dan Alfiyah Anis

Hulu, yang telah menyemangati saya dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

11) Seluruh teman seangkatan 2018 yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 08 Agustus 2022

Yang Menyatakan

Rinda Ayudya

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rinda Ayudya

NPM : 1808260002

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Ekklusif atas skripsi saya yang berjudul **“Perbandingan Dosis Air Sirih Hijau (*Piper betle L*) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus L*) Yang Diinduksi Aloksan”**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Ekklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta, dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 08 September 2022

Yang Menyatakan

Rinda Ayudya

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama. Saat ini terapi diabetes termasuk insulin dan berbagai agen anti diabetik oral lainnya yang mempunyai banyak efek samping. Oleh karena itu penemuan obat anti diabetes telah bergeser fokus pada obat alami produk dan sumber tanaman yang memiliki efek samping minimal. Profil farmakologis sirih hijau telah menunjukkan anti platelet, anti-inflamasi serta imunomodulator, gastroprotektif, dan aktivitas anti diabetes. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik meneliti perbandingan dosis air daun sirih hijau (*Piper betle L*) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan. **Tujuan:** Mengetahui perbandingan dosis air daun sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*). **Metode:** Penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan “*pre and post test with control group design*”. **Hasil:** Pemberian air sirih hijau mempunyai efek dalam menurunkan kadar gula darah puasa tikus putih yang di induksi dengan aloksan dengan nilai signifikansi 0,025 ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Secara statistik terdapat pengaruh pemberian air sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kata Kunci: Acarbose, Daun sirih hijau (*Piper betle L*), Hiperglikemia.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a major public health problem. Currently diabetes therapy includes insulin and various other oral anti-diabetic agents which have many side effects. Therefore the discovery of anti-diabetic drugs has shifted the focus to natural medicinal products and plant sources that have minimal side effects. The pharmacological profile of green betel has shown anti-platelet, anti-inflammatory as well as immunomodulatory, gastroprotective, and anti-diabetic activities. Based on this background, the researchers were interested in examining the ratio of the dose of green betel leaf (*Piper betle L*) in reducing blood glucose levels in white rats induced by alloxan. **Objective:** To determine the ratio of the dose of green betel leaf water in reducing blood glucose levels in white rats (*Rattus norvegicus L*). **Methods:** This study was experimental with a "pre and post test with control group design". **Results:** Giving green betel water had an effect in reducing fasting blood sugar levels of white rats induced with alloxan with a significance value of 0.025 ($p < 0.05$). **Conclusion:** Statistically there is an effect of giving green betel water in lowering blood glucose levels.

Keywords: Acarbose, Green betel leaf (*Piper betle L*), Hyperglycemia.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Hipotesis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus tipe 2	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2.....	5
2.1.3 Klasifikasi	6
2.1.4 Diagnosis.....	7
2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Melitus	7
2.2 Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	9
2.3 Sirih Hijau (<i>Piper betle L.</i>).....	10
2.3.1 Taksonomi.....	10
2.3.2 Morfologi	11
2.3.3 Ekstrak Daun Sirih	11
2.4 Kandungan Daun Sirih.....	12
2.5 Mekanisme Alokasan.....	13
2.6 Kerangka Teori.....	13
2.7 Kerangka Konsep	14
BAB 3 METODE PENELITIAN	15
3.1 Definisi Operasional	15
3.2 Jenis Penelitian.....	15

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	15
3.4.1 Populasi Penelitian.....	15
3.4.2 Sampel penelitian.....	16
3.5 Teknik Pengumpulan Data	17
3.5.1 Cara Pengumpulan Data.....	17
3.5.2 Alat dan Bahan.....	18
3.5.3 Prosedur Penelitian.....	19
3.5.3.1 Persiapan Hewan Uji	19
3.5.3.2 Cara Pembuatan Air Sirih Hijau	20
3.5.3.3 Pembuatan Larutan Aloksan.....	20
3.5.3.4 Pembuatan Larutan Acarbose	21
3.5.3.5 Pengukuran kadar Gula Darah.....	21
3.6 Teknik Analisa Data.....	22
3.7 Cara Penafsiran dan Penarikan Kesimpulan	22
3.8 Alur Penelitian	23
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Hasil Penelitian	24
4.1.1 Analisis Data	24
4.1.1.1 Perbandingan Kadar Gula Darah Antara Kelompok Perlakuan. 24	
4.1.1.2 Menentukan Dosis Air Sirih Yang Paling Efektif	25
4.2 Pembahasan.....	26
4.3 Keterbatasan penelitian	30
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
5.1 Kesimpulan	31
5.2 Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 The Egregious Eleven	6
Gambar 2.2 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	10
Gambar 2.3 Daun Sirih Hijau (<i>Piper betle L.</i>).....	10
Gambar 2.4 Senyawa Bioaktif Utama Dalam Ekstrak Daun Sirih dan Minyak Atsiri. (a) fitol; (b) 4-kromanol; (c) hidroksikavikol; (d) eugenol; (Karvakrol; (f) chavicol; (g) chavibetol; (h) alilpirokatekol 1	12
Gambar 2.5 Kerangka Teori.....	13
Gambar 2.6 Kerangka Konsep	14
Gambar 4.1 Rerata Kadar Gula Darah Puasa Pada Semua Kelompok Perlakuan	25
Gambar 4.2 Rata-Rata Kadar Gula Darah Setelah Pemberian Air Sirih Hijau.....	26

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Profil Obat Anti Hiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia .	8
Tabel 3.1	Definisi Operasional	15
Tabel 4.1	Uji Hipotesis Pada Semua Kelompok Perlakuan	24
Tabel 4.2	Uji Hipotesis Kelompok Air Sirih	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical Clearance</i>	34
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	35
Lampiran 3 Data Kadar Gula Darah Tikus	36
Lampiran 4 Hasil Analisis Data	37
Lampiran 5 Dokumentasi	45
Lampiran 6 Daftar Riwayat Hidup.....	48
Lampiran 7 Artikel Penelitian	49

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama secara global. Saat ini, satu dari sebelas orang dewasa didiagnosis dengan kondisi tersebut, dengan beberapa prediksi menunjukkan bahwa lebih dari sepertiga orang dewasa mungkin hidup dengan kondisi diabetes di seluruh dunia pada tahun 2050.¹

Lebih dari separuh penderita diabetes melitus tipe 2 berusia lebih dari 65 tahun dan hanya 8% yang kurang dari 44 tahun di negara maju. Sedangkan di negara berkembang, 75% pasien diabetes melitus berusia lebih dari 45 tahun dan 25% yang kurang dari 44 tahun.²

Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama.³

Hasil Riskesdas 2018 menyatakan bahwa prevalensi diabetes melitus pada semua umur sedikit lebih rendah dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada usia ≥ 15 tahun, yaitu sebesar 1,5%. Namun, jika dibandingkan dengan tahun 2013, prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun hasil Riskesdas 2018 meningkat menjadi 2%. Penderita diabetes melitus di Indonesia lebih banyak berjenis kelamin perempuan (1,8%) dari pada laki-laki (1,2%).⁴

Diabetes melitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Beberapa proses patogen terlibat dalam perkembangan diabetes. Hal ini bisa berawal dari penghancuran sel-sel pankreas secara autoimun yang mengakibatkan defisiensi insulin hingga kelainan yang mengakibatkan resistensi

terhadap aksi insulin. Defisiensi kerja insulin terjadi akibat sekresi insulin yang tidak adekuat atau berkurangnya respon jaringan terhadap insulin pada satu atau lebih titik di jalur kompleks aksi hormon.⁵

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik, yang melibatkan peningkatan kadar glukosa darah yang tidak tepat. DM memiliki beberapa kategori, termasuk tipe 1, tipe 2, *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), diabetes gestasional, diabetes neonatal, dan penyebab sekunder karena endokrinopati, penggunaan steroid, dll.⁶

Diabetes memiliki 2 tipe utama, yang pertama adalah diabetes tipe 1, penyebabnya adalah defisiensi absolut dari sekresi insulin. Individu dengan peningkatan risiko terkena diabetes tipe ini sering didapatkan adanya bukti serologis dari adanya suatu proses patologis autoimun yang terjadi di pulau pankreas dan adanya bukti dari suatu penanda genetik. Pada tipe lain yang jauh lebih umum, diabetes tipe 2, penyebabnya adalah kombinasi resistensi terhadap aksi insulin dan respon kompensasi sekresi insulin yang tidak memadai.⁵

Saat ini terapi yang tersedia untuk diabetes termasuk insulin dan berbagai agen anti diabetik oral seperti sebagai sulfonilurea, thiazolidinediones, dan inhibitor -glukosidase dll, mempunyai banyak efek samping. Oleh karena itu penemuan obat anti diabetes telah bergeser fokus pada obat alami produk dan sumber tanaman yang memiliki efek samping minimal. Tumbuhan memiliki memainkan peran utama dalam agen terapi baru untuk obat anti diabetik. Model hewan percobaan adalah salah satu strategi terbaik untuk memahami patofisiologi penyakit apa pun untuk dirancang dan mengembangkan obat untuk pengobatannya.⁷

Banyak model hewan telah dikembangkan selama beberapa dekade terakhir untuk mempelajari diabetes melitus dan pengujian agen anti diabetes yang meliputi kimia, bedah, dan manipulasi genetik. Salah satu metode yang paling ampuh untuk menginduksi diabetes melitus eksperimental adalah induksi kimia oleh aloksan dan metformin hidroklorida. Ini adalah agen diabetogenik terkenal yang digunakan untuk menginduksi diabetes Tipe I dan Tipe II pada hewan percobaan.⁷

Piper betle L. merupakan tanaman merambat tahunan dioecious, memanjat oleh banyak orang kecil adventif tanpa akar, tumbuh hingga ketinggian sekitar satu m, umumnya tumbuh di bagian negara yang lebih panas dan lembap. Ini banyak ditemukan di hutan lembap dan disebarkan di India, Asia Tenggara, Vietnam, dan Cina. *P. betle L.* mengandung berbagai macam biologis senyawa aktif yang konsentrasinya tergantung pada variasi tanaman, musim, dan iklim. Profil farmakologis telah menunjukkan anti platelet, efek anti-inflamasi serta imunomodulator, gastroprotektif, dan aktivitas anti diabetes.⁷

Tanaman sirih adalah salah satu tanaman obat yang sejak zaman kuno digunakan sebagai obat untuk pendarahan hidung, batuk dan sakit mata, juga digunakan dalam berbagai ritual dan adat agama. Dengan tren kembali ke alam, berbagai tanaman obat telah ditanam kembali dan dikelola oleh manusia, tidak terkecuali tanaman sirih. Sirih mengandung saponin, flavonoid dan polifenol, serta minyak esensial. Tanaman sirih adalah salah satu tanaman yang paling penting dalam kehidupan manusia, yang memiliki nilai terapeutik yang tinggi, manfaat, berbagai aplikasi karena berbagai aktivitas farmakologi.^{8,9}

Berdasarkan latar belakang di atas maka peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai perbandingan dosis air sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapati rumusan masalah bagaimanakah perbandingan dosis air sirih hijau (*Piper betle L*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*) yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan dosis air sirih hijau (*Piper betle L*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk Mengetahui Perbandingan kadar gula darah antara kelompok perlakuan dalam 3 kali pengukuran.
2. Untuk Mengetahui dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*).

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan peneliti mengenai perbandingan dosis air sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan.
- b. Dapat bermanfaat dalam mengembangkan model penelitian Diabetes Melitus yang melibatkan hewan coba
- c. Dapat meningkatkan efektivitas dari air sirih hijau pada penelitian mengenai Diabetes Melitus.

1.5 Hipotesis

Air daun sirih hijau (*Piper betle L*) dengan berbagai dosis dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*) yang hiperglikemia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus tipe 2

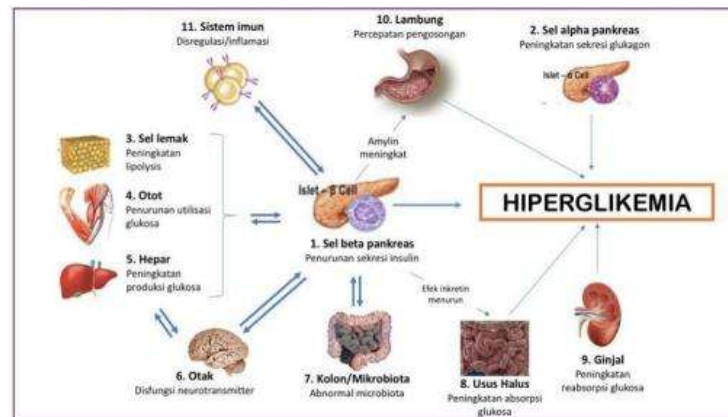
2.1.1 Definisi

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit multisistemik kronis yang ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein karena gangguan absolut atau relatif pada sekresi insulin biologis, kerja insulin, atau keduanya. Satu dari sebelas orang dewasa di dunia menderita diabetes dan satu dari dua tidak menyadari bahwa dia menderita diabetes. Oleh karena itu, diabetes melitus tipe 2 adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling signifikan di zaman modern dan merupakan pandemi yang berkembang.¹⁰

2.1.2 Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada diabetes melitus tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatkan lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.¹¹

Hasil penelitian Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penyandang diabetes melitus tipe 2 tetapi terdapat beberapa organ lain yang berperan, disebut sebagai *The Egregious Eleven*.¹²



Gambar 2.1. *The Egregious Eleven*¹²

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus antara lain:¹¹

- Tipe 1

Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut.
- Tipe 2

Bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin yang disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
- Diabetes melitus gestasional

Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
- Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain
 - ✓ Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, *maturity – onset diabetes of the young* [MODY]).
 - ✓ Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis).
 - ✓ Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.1.4 Diagnosis

Menurut American Diabetes Association, didapatkan beberapa kriteria diagnosis pada diabetes melitus tipe 2 :⁵

1. HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6.5\%$) Tes HbA1c ini harus dilakukan di laboratorium dengan menggunakan metode yang telah disetujui oleh NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) atau
2. FPG (Fasting Plasma Glucose) ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL), dimana harus dilakukan puasa selama 8 jam atau
3. Kadar gula plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL). Tes toleransi glukosa oral ini harus dilakukan sesuai dengan kriteria yang dianjurkan oleh WHO (World Health Organization) yaitu dengan memberikan beban glukosa sebesar 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan ke dalam air atau
4. Pada pasien yang memiliki gejala hiperglikemia, kadar gula plasma sewaktu ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL).

2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

- Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.¹¹

1. Obat anti hiperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 6 golongan:

- a. Pemacu sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*)
 - ❖ Sulfonilurea
 - ❖ Glinid
- b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin
 - ❖ Metformin
 - ❖ Tiazolidinedion (TZD)

c. Penghambat alfa-glukosidase

- ❖ acarbose.

d. Penghambat enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4 inhibitor)

- ❖ Vildagliptin
- ❖ Linagliptin
- ❖ Sitagliptin
- ❖ Saxagliptin
- ❖ Alogliptin

e. Penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2* (SGLT-2 inhibitor)Tabel 2.1 Profil Obat Anti Hiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia¹¹

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4 %
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	0,4-1,2 %
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	0,5-1,0 %
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi Glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8 %
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,9 %
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9 %

a. Agen injeksi

1. RA-GLP 1

GLP1 manusia disekresikan sebagai respon terhadap adanya asupan makanan dan merangsang pelepasan insulin. Dua inkretin telah diidentifikasi: GLP1, yang diproduksi dan dilepaskan terutama oleh sel-L yang terletak di ileum distal serta GIP yang disekresikan oleh sel-K enteroendokrin di usus bagian proksimal.

2. Insulin

Pemberian terapi insulin diberikan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dengan indikasi apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.⁵

2.2 Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu spesies tikus yang paling umum dijumpai di perkotaan. Hasil seleksi terhadap hewan ini banyak digunakan sebagai hewan percobaan (dikenal sebagai tikus putih) dan sebagai hewan peliharaan (dengan warna bervariasi).

Kerajaan	:	<i>Animalia</i>
Filum	:	<i>Chordata</i>
Kelas	:	<i>Mammalia</i>
Ordo	:	<i>Rodentia</i>
Famili	:	<i>Muridae</i>
Subfamili	:	<i>Murinae</i>
Genus	:	<i>Rattus</i>
Spesies	:	<i>R. norvegicus</i>



Gambar 2.2 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).¹³

2.3 Sirih Hijau (*Piper betle L.*)

2.3.1 Taksonomi

- Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)
Divisi : *Magnoliophyta* (Tumbuhan berbunga)
Klas : *Magnoliopsida* (Dikotil)
Ordo : *Piperales*
Famili : *Piperaceae*
Genus : *Piper*
Spesies : *Piper betle Linn.*



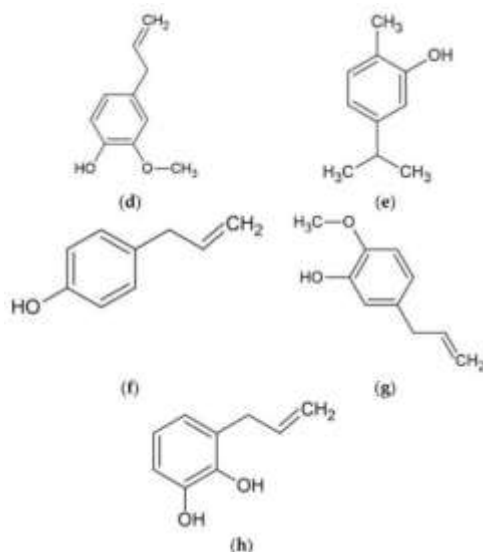
Gambar 2.3 Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*)⁸

2.3.2 Morfologi

Piper betle (*L*) yang biasa dikenal dengan sirih termasuk dalam famili Piperaceae. Ini adalah tanaman obat yang populer di Asia. Daun sirih merupakan bagian yang paling banyak digunakan dan dipelajari. Ada praktik kebiasaan mengunyah daun sirih di banyak negara yang diyakini bermanfaat untuk menghindari bau mulut, memperkuat gusi, menjaga gigi, dan merangsang sistem pencernaan.¹⁴ Pengobatan dalam praktik tradisional, daun sirih digunakan untuk obat kumur vagina di Indonesia, sebagai obat kumur kumur di India dan Thailand, dan sebagai pengobatan untuk masalah gigi, sakit kepala, radang sendi, dan nyeri sendi di Malaysia.¹⁵ Jus daun sirih digunakan untuk mengobati penyakit kulit di negara Srilanka. Selain itu, daun rebusannya dapat digunakan sebagai obat batuk, tonik, atau astringen. Aplikasi tradisional daun sirih terkait dengan sifat anti bakteri dan anti jamur.^{14,16}

2.3.3 Ekstrak Daun Sirih

Piper betle mengandung banyak fitokimia tergantung pada asal botani dan pelarut yang digunakan untuk ekstraksi. Adapun komposisi yang terdapat didalamnya yaitu fenol, atau polifenol, yang dapat dalam bentuk flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan flavonoid, isoflavonoid, katekin, dan halkon. Sementara asam sinamat termasuk asam kafeat, asid ferulat, asam klorogenik yang memiliki potensi untuk menghambat enzim α -glukosidase. Selain itu daun sirih juga mengandung antioksidan yang meningkatkan sensitivitas insulin sehingga dapat mencegah atau menghambat perkembangan DM tipe 2.¹⁷ Total fenol, flavonoid, dan tanin tertinggi terdapat pada ekstrak aseton, diklorometana, dan etanol masing-masing. Sampel daun sirih yang dikumpulkan dari Tamilnadu, India diketahui mengandung steroid, tanin, protein, asam amino, flavonoid, terpenoid, mucilage, minyak atsiri, saponin, karbohidrat, dan fixed oil, tetapi tidak mengandung alkaloid. Selanjutnya, beberapa penelitian telah efektif mengisolasi senyawa bioaktif seperti fitol, alkohol diterpen asiklik, 4-kromanol, hidroksikavikol atau 4-alilpirokatol, dan alilpirokatekol 1.^{18,19}



Gambar 2.4 Senyawa Bioaktif Utama Dalam Ekstrak Daun Sirih dan Minyak Atsiri. (a) Fitol; (b) 4-kromanol; (c) Hidroksikavikol; (d) Eugenol; (e) Karvakrol; (f) Chavicol; (g) Chavibetol; (h) Alilpirokatekol 1.¹⁶

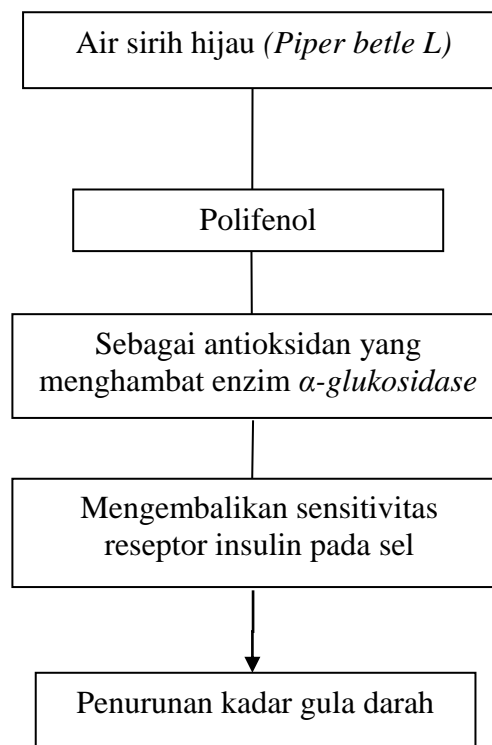
2.4 Kandungan Daun Sirih

Daun sirih mengandung minyak atsiri 0,15% sampai 0,2% yang tergolong monoterpen, seskuiterpen, fenilpropanoid, dan aldehida. Konstituen minyak atsiri sangat tergantung pada asal botani, umur tanaman, dan waktu panen. Berbagai senyawa minyak atsiri dapat mempengaruhi aroma, rasa, dan bioaktivitasnya. Analisis dari berbagai tempat di India menunjukkan bahwa kelompok fenilpropanoid seperti asetil eugenol, chavicol, dan safrol merupakan komponen utama.²⁰ Menariknya, minyak atsiri India yang diperoleh dari Kultivar Sagar Bangla mengandung chavicol, tetapi tidak dari Kultivar Magahi. Penelitian tersebut juga mengungkapkan bahwa mengandung eugenol (40%) dan kombinasi carvacrol dan chavicol (hingga 40%) dengan chavibetol sebagai senyawa penanda. Sementara itu, penelitian lain menemukan senyawa utama tambahan termasuk *estragole*, *linalool*, *-copaene*, *anethole*, dan *caryophyllene -terpinene*, *p-cymene*, *1,8-cineole*, *-caryophyllene*, *-humulene*, *allyl pyrocatechol*, *allylcatechol*, *methyl eugenol*, *estragol (methyl chavicol)*, *chavibetol*, *chavibetol acetate*, *4-alil-2-metoksi-fenolasetat*, dan *3-alil-6-metoksifenol*.^{21,22}

2.5 Mekanisme Aloksan

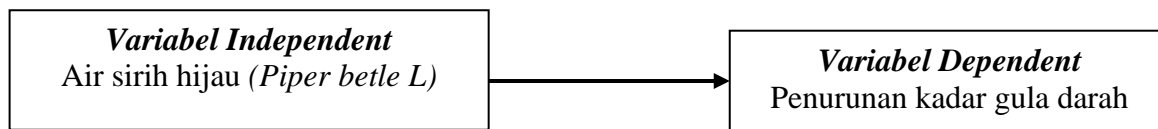
Aloksan dapat merusak sel beta pankreas yang diawali dengan oksidasi gugus -SH yang berikatan pada bagian sisi dari protein atau asam amino membentuk ikatan disulfida sehingga menginaktifkan protein yang berakibat pada gangguan fungsi protein tersebut. Induksi aloksan pada dosis 125 mg/kg BB secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar glukosa tikus hingga mencapai keadaan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah >135 mg/dl. Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan uji dari berbagai spesies dan manusia, maka konversi dosis manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus dengan berat badan 200 gr adalah 0,018.^{23,24}

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Skala ukur	Alat ukur	Hasil
1.	Air sirih hijau (<i>Piper betle L</i>) (variabel independen)	Larutan sirih hijau (<i>Piper betle L</i>) yang telah dihaluskan dan dilarutkan dengan air pada suhu 90 ⁰ C sebanyak 3cc	Numerik	Termometer, Timbangan digital	Larutan sirih hijau dosis: -25mg/200grBB -50mg/200grBB -100mg/200 grBB
2.	Kadar gula darah (variabel dependen)	Kadar gula darah puasa	Numerik	Pengukuran gula darah dengan tes strip merk <i>Autocheck</i>	Kadar gula darah dalam satuan mg/dL

3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian “*pre and post test with control group design*”. Hal ini dikarenakan untuk mengetahui efektivitas air sirih hijau (*piper betle L*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus L*).

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU) pada Juni 2022 – Agustus 2022

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*) dengan umur 2-3 bulan dan berat 100-200 gram.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*) yang berusia 2-3 bulan dengan berat 100-200 gram serta memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi
 - a. Tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*)
 - b. Usia 2-3 bulan
 - c. Berat badan 100-200 gram
 - d. Kondisi sehat (aktif dan lincah)
 - e. Tidak ada kelainan anatomis

2. Kriteria eksklusi
 - a. Tikus putih jantan galur Wistar yang mati selama penelitian

Perhitungan besar sampel ditentukan dengan rumus Federer sebagai berikut:

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

Keterangan:

n = besar sampel kelompok

t = jumlah kelompok

Bila dimasukkan dalam rumus, maka :

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

$$(n - 1)(5 - 1) \geq 15$$

$$(n - 1) 4 \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$n \geq 19/4$$

$$n \geq 4,75$$

$$n = 5$$

Dari perhitungan diatas didapatkan jumlah minimal dalam 1 kelompok adalah 5 ekor tikus dengan 2 ekor tikus sebagai cadangan pada masing-masing kelompok, sehingga besarnya keseluruhan adalah 35 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok.

Dalam penelitian ini terdapat 5 kelompok percobaan yang telah ditentukan berdasarkan perlakuan dan kontrol. Pada penelitian ini 5 kelompok dibagi sebagai berikut :

- a. Kelompok 1 (kontrol negatif) : tikus hanya diberi pakan standar
- b. Kelompok 2 (kontrol positif) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diinduksi dengan acarbose 0,9 mg/tikus 200 gr
- c. Kelompok 3 (perlakuan 1) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diberi air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 25 mg/200grBB
- d. Kelompok 4 (perlakuan 2) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diberi air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 50 mg/200grBB
- e. Kelompok 5 (perlakuan 3) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diberi air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 100 mg/200grBB

Pada penelitian ini sampel di peroleh dengan metode *simple random sampling*. Metode *simple random sampling* adalah pemilihan subjek sampel dengan cara setiap subjek diberi nomor dan dipilih sebagian dari mereka dengan bantuan angka random.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

3.5.1 Cara Pengumpulan Data

Pada penelitian ini menggunakan teknik pengumpulan data primer. Data primer adalah data yang diperoleh dari sampel pada saat penelitian berdasarkan pengukuran kadar gula darah secara langsung pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*).

3.5.2 Alat dan bahan

❖ Alat

Adapun alat yang digunakan, antara lain :

- a. Kandang tikus
- b. Tempat makan hewan
- c. Tempat minum hewan
- d. Masker
- e. Jas laboratorium
- f. Sarung tangan steril
- g. Spidol
- h. Kapas alkohol 70%
- i. Kertas label
- j. Sonde oral
- k. Sduit
- l. Blender
- m. Tabung darah
- n. Lumpang
- o. Alu
- p. Gelas kimia
- q. Gelas ukur
- r. Alat pengukur gula darah merk *Autocheck*
- s. Strip glukosa merk *Autocheck*
- t. Lanset merk *Autocheck*
- u. Alat tusuk lanset merk *Autocheck*
- v. Timbangan analitik
- w. Timbangan gram (*Ohaus*)
- x. Timbangan hewan
- y. Termometer
- z. Labu ukur

Adapun bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain:

- a. Daun sirih hijau (*piper betle L*)
- b. Tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*)
- c. Acarbose
- d. Aloksan
- e. *Aquadest*
- f. *Water for injection*
- g. Air minum
- h. Pakan standar

3.5.3 Prosedur Penelitian

3.5.3.1 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang sudah diaklimatisasi selama 7 hari maka dilakukan pengukuran kadar gula darah pertama kemudian di suntik dengan aloksan (kecuali kelompok kontrol negatif) dengan dosis 125 mg/kgBB agar tikus menjadi hiperglikemia. Penyuntikan tikus dengan aloksan dilakukan selama 7 hari. Penyuntikan dilakukan secara intraperitoneal kepada kelompok kontrol positif dan semua kelompok perlakuan. Setelah penyuntikan dengan aloksan selama 7 hari kemudian dilakukan pengukuran kadar gula darah kedua di hari ke-15. Pengukuran kadar gula darah untuk semua kelompok hewan uji dengan mengambil darah diujung vena lateralis ekor hewan uji, kemudian diteteskan di atas strip gula darah merk *Autocheck* dan kadar gula darah akan terukur secara otomatis pada tampilan layar alat pengukur gula darah merk *Autocheck*. Sebelum pengambilan darah, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam. Hasil pengukuran kadar gula darah dicatat sebagai hasil “*pre-test*”.

Setelah pengukuran kedua, dilakukan pemberian perlakuan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan selama 7 hari. Diberikan perlakuan secara per oral dengan sonde oral untuk acarbose 0,9 mg/tikus 200 gr kepada kelompok kontrol positif dan diberikan air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 25 mg/200grBB, 50 mg/200grBB dan 100 mg/200grBB sesuai dengan kelompok perlakuan masing-masing selama 7 hari. Pada hari ke-22 dilakukan pengukuran

ketiga kadar gula darah. Sebelumnya, tikus dipuaskan 8 jam terlebih dahulu sebelum pengambilan darah. Pengukuran gula darah dilakukan dengan mengambil darah diujung vena lateralis ekor hewan uji, kemudian diteteskan di atas strip gula darah merk *Autocheck* dan kadar gula darah akan terukur secara otomatis pada tampilan layar alat pengukuran gula darah merk *Autocheck*. Hasil pengukuran kadar gula darah dicatat sebagai hasil “*post-test*”.

Sebanyak 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus diberi perlakuan :

- a. Kelompok 1 (kontrol negatif) : tikus hanya diberi pakan standar
- b. Kelompok 2 (kontrol positif) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diinduksi dengan acarbose 0,9 mg/tikus 200 gr
- c. Kelompok 3 (perlakuan 1) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diberi air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 25 mg/200grBB
- d. Kelompok 4 (perlakuan 2) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diberi air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 50 mg/200grBB
- e. Kelompok 5 (perlakuan 3) : tikus diinduksi dengan aloksan 125 mg/kgBB dan pada hari ke-8 diberi air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis 100 mg/200grBB

3.5.3.2 Cara Pembuatan Air Sirih Hijau (*Piper betle L*)

Daun sirih hijau (*Piper betle L*) dihaluskan terlebih dahulu menjadi bubuk. Untuk perlakuan 1 ditimbang 25 mg bubuk daun sirih. Selanjutnya untuk perlakuan 2 ditimbang sesuai dengan dosis yaitu 50 mg bubuk daun sirih dan untuk perlakuan 3 ditimbang dengan dosis 100 mg bubuk daun sirih yang masing-masing dilarutkan kedalam 3cc aquades pada suhu 90⁰C.²⁵

3.5.3.3 Pembuatan Larutan Aloksan

Dosis induksi aloksan pada tikus adalah 125 mg/kgBB²³, maka jumlah aloksan yang diberikan pada tikus dengan berat 200g = $(200g / 1000g) \times 125$ mg/kgBB = 25 mg/tikus 200 gr. Larutan aloksan dibuat dengan melarutkan

aloksan monohidrat dengan *water for injection* yang kemudian diinjeksikan secara intraperitoneal. Proses penyimpanan sampai proses penyuntikan aloksan dilakukan pada suhu dingin supaya aloksan tidak rusak.

3.5.3.4 Pembuatan Larutan Acarbose

Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan uji dari berbagai spesies dan manusia, maka konversi dosis manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus dengan berat badan 200 gr adalah 0,018.

Dosis acarbose pada manusia ialah 50 mg, kemudian dosis dikonversikan pada tikus putih rattus adalah $50 \times 0,018 = 0,9$ mg/tikus 200 gr. Timbang tablet acarbose yang sudah digerus halus sebanyak 0,9 mg/tikus 200 gr. Kemudian dimasukkan ke dalam sendok takar 5 ml dan ditambahkan aquades sampai 3cc, dan diaduk sampai homogen. Larutan acarbose diberikan secara oral menggunakan alat penyekok oral (sonde).²⁶

3.5.3.5 Pengukuran Kadar Gula Darah

Pengukuran kadar gula darah dilakukan sebanyak 3 kali. Pengukuran kadar gula darah pertama dilakukan pada hari ke 7 setelah diaklimatisasi. Pengukuran kedua dilakukan pada hari ke-15 setelah diinduksi dengan aloksan kepada kelompok kontrol positif dan semua kelompok perlakuan. Pengukuran kadar gula darah kedua dilakukan pada semua kelompok hewan uji. Pengukuran kadar gula darah ketiga dilakukan pada hari ke-22 pada semua kelompok hewan uji. Pada pengukuran kadar gula darah kedua dan ketiga, tikus dipuasakan 8 jam terlebih dahulu sebelum pengambilan darah. Pengukuran gula darah kedua dan ketiga dilakukan dengan cara mengambil darah di ujung vena lateralis ekor hewan uji, kemudian diteteskan di atas strip gula darah merk *Autocheck* dan kadar gula darah akan terukur secara otomatis pada tampilan layar alat pengukur gula darah merk *Autocheck*.

3.6 Teknik Analisa Data

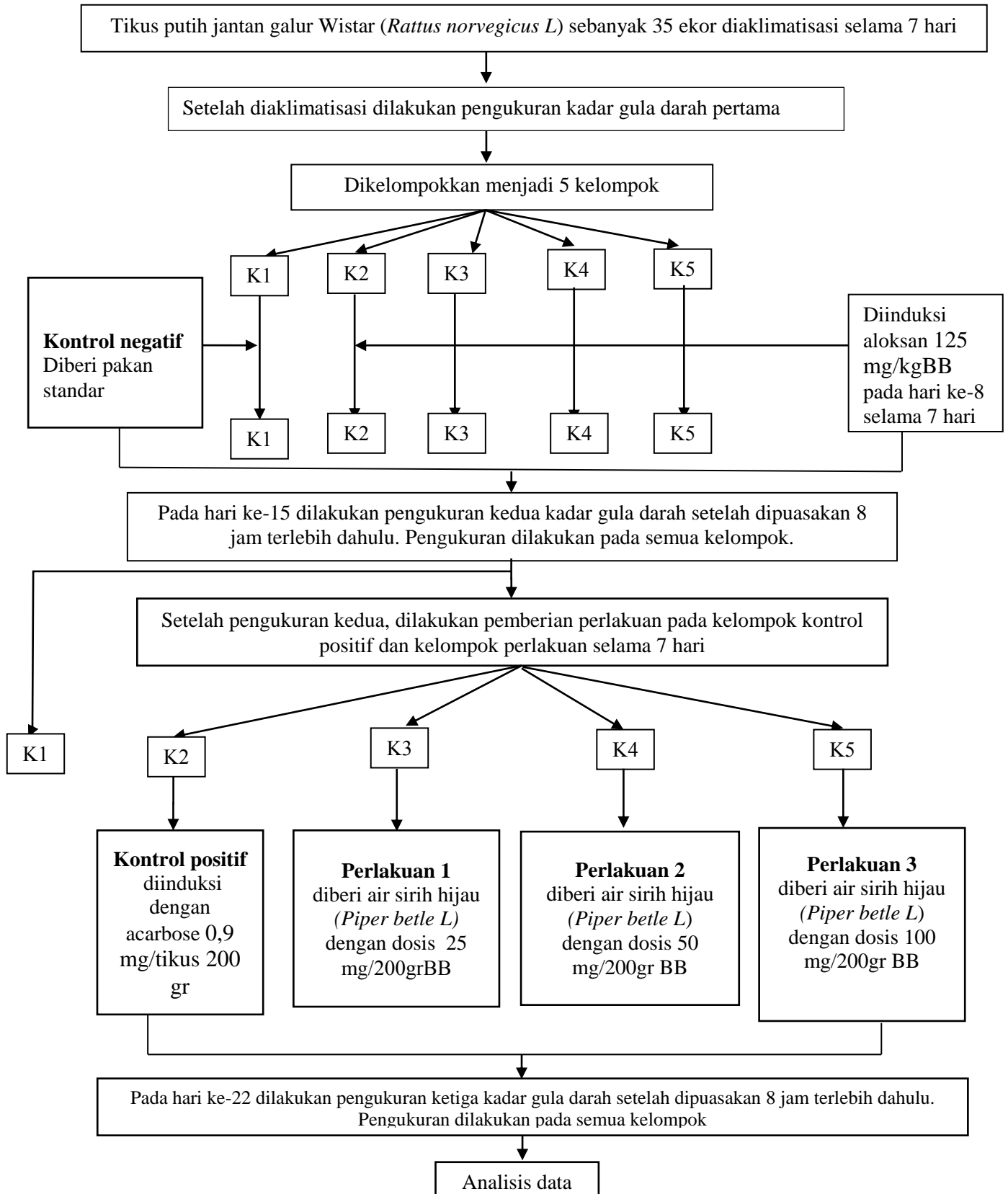
Pengujian pertama yang dilakukan terhadap data adalah uji normalitas dari masing-masing kelompok yang digunakan adalah uji *Sapiro-Wilk*, dengan tingkat signifikansi sebesar 0,05. Apabila hasil uji normalitas menunjukkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$) maka dilanjutkan dengan statistik parametrik *Repeated Anova*. Untuk melihat apakah terjadi kenaikan kadar gula darah pada tikus putih setelah diberikan aloksan dan untuk melihat apakah terjadi penurunan kadar gula darah setelah diberikan air sirih hijau dan selanjutnya uji post hoc berupa uji *Paired Wise Comparison*. Sedangkan apabila hasil uji normalitas menunjukkan tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji non parametrik uji *Friedman*. Kemudian dilanjutkan uji post hoc dengan uji *Wilcoxon*. Untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan dilakukan uji *One Way Anova* jika data berdistribusi normal, tetapi jika data tidak berdistribusi normal maka digunakan uji *Kruskal-Wallis H* dan dilanjutkan uji post hoc menggunakan *Mann-Whitney*.

3.7 Cara Penafsiran dan Penarikan Kesimpulan

Data yang telah terkumpulkan dianalisis secara statistik, menggunakan program komputer untuk menilai efektivitas pemberian air sirih hijau (*Piper betle L*) dalam menurunkan kadar gula darah. Nilai kemaknaan ditetapkan $p < 0,05$.

Menarik kesimpulan dilihat dari hasil statistik yang signifikan setelah dilakukan analisis untuk melihat apakah terjadi penurunan pada kadar gula darah pada tikus setelah pemberian air sirih hijau dan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus putih

3.8 Alur Penelitian



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara nomor 838/KEPK/FKUMSU/2022 untuk menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus L*) sebagai populasi objek penelitian.

4.1.1 Analisis Data

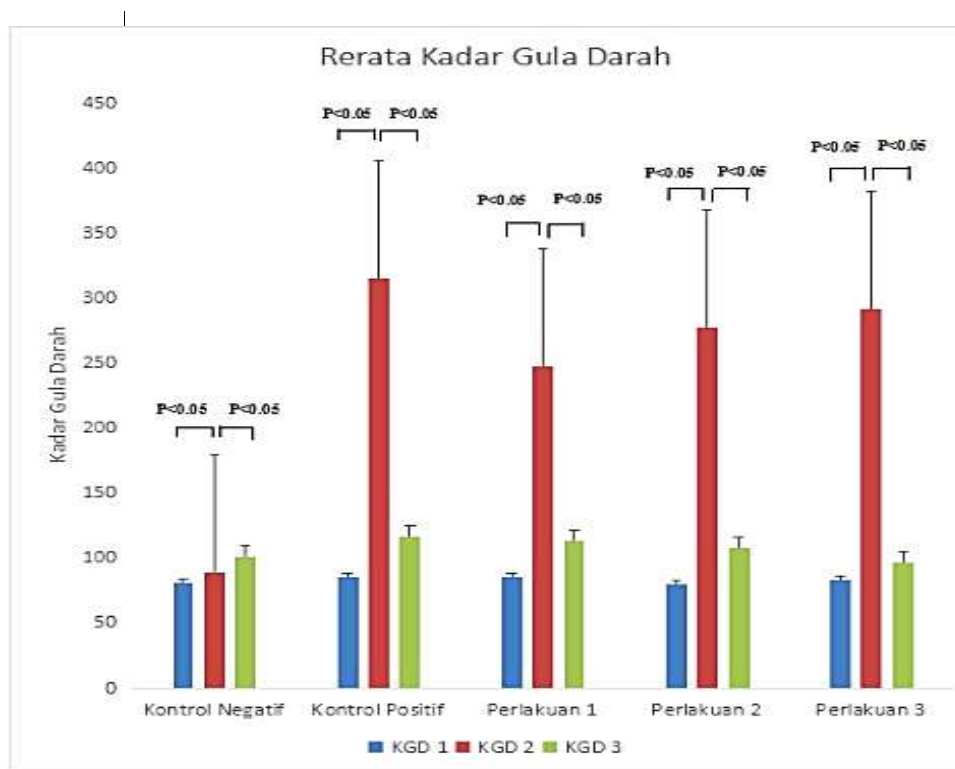
4.1.1.1 Perbandingan Kadar Gula Darah Antara Kelompok Perlakuan

Tabel 4.1 Uji Hipotesis Pada Semua Kelompok Perlakuan

	Test 1	Test 2	Test 3	P
Perlakuan				
Kontrol -	81,4	89,2	100,6	0,004*
Kontrol +	86	314,8	116,8	0,035*
P1	85,8	247,8	113,2	0,032*
P2	80	277,4	108	0,007**
P3	83,4	291,6	96,8	0,008**

Ket: *uji Repeated Anova **uji Friedman

Tabel di atas menunjukkan hasil uji hipotesis pada semua kelompok perlakuan. Didapatkan pada semua kelompok nilai signifikansi dibawah 0,05 Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar gula darah puasa dalam 3 kali pengukuran pada semua kelompok perlakuan.



Gambar 4.1 Rerata Kadar Gula Darah Puasa Pada Semua Kelompok Perlakuan

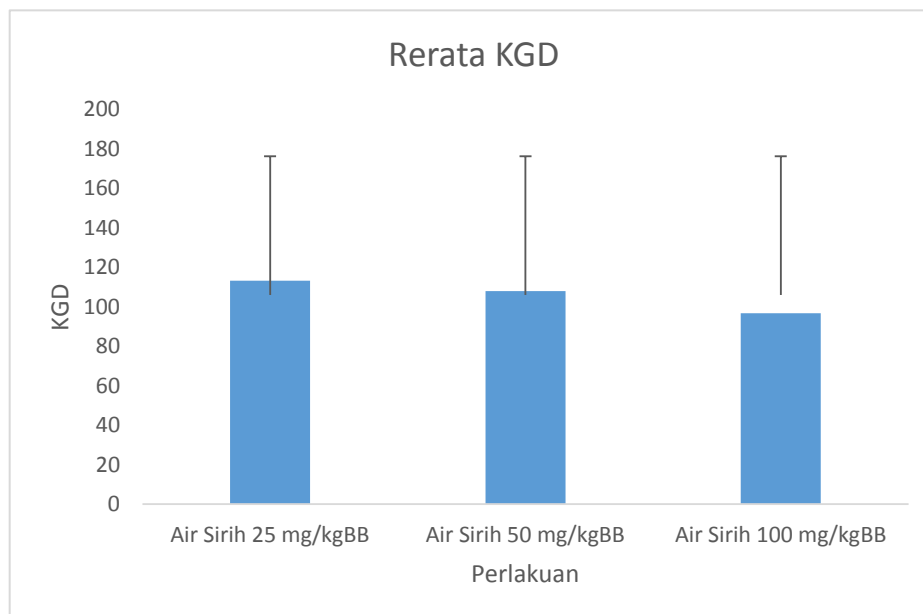
4.1.1.2 Menentukan Dosis Air Sirih Yang Paling Efektif

A. Uji Hipotesis

Tabel 4.2 Uji Hipotesis kelompok air sirih

Kelompok	Rerata KGD	P
P1	113,2	
P2	108	0,044
P3	96,8	

Pada tabel diatas menunjukkan rerata kadar gula darah pada masing-masing kelompok perlakuan. Didapatkan hasil bahwa pada kelompok perlakuan 3 mengalami penurunan kadar gula darah yang paling baik maka dapat disimpulkan bahwa dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar gula darah adalah pada kelompok perlakuan 3. Pada uji hipotesis, diperoleh nilai $p = 0,044$. Oleh karena nilai $p < 0,05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikans kadar gula darah antar kelompok perlakuan.



Gambar 4.2 Rata-Rata Kadar Gula Darah Setelah Pemberian Air Sirih Hijau.

4.2 Pembahasan

Pada penelitian ini tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok negatif, kelompok positif, kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Pada kelompok negatif hanya diberikan makanan standart yang mengandung karbohidrat dan lemak. Sedangkan pada 4 kelompok lainnya diberikan aloksan. Pada pengukuran kadar gula darah sebelum pemberian aloksan dengan sesudah pemberian aloksan pada semua 4 kelompok mengalami peningkatan. Aloksan adalah salah satu agen diabetogenik umum yang sering digunakan untuk menilai potensi anti diabetes dari senyawa murni dan ekstrak tumbuhan dalam studi yang melibatkan diabetes.²⁴ Aloksan dapat merusak sel beta pankreas yang diawali dengan oksidasi gugus -SH yang berikatan pada bagian sisi dari protein atau asam amino membentuk ikatan disulfida sehingga menginaktifkan protein yang berakibat pada gangguan fungsi protein tersebut. Induksi aloksan pada dosis 125 mg/kg BB secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar glukosa tikus hingga mencapai keadaan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah >135 mg/dl.

23,24

Penelitian ini dilakukan tiga kali pengukuran kadar gula darah puasa, yaitu sebelum aloksan, sesudah aloksan dan sesudah perlakuan. Pengukuran pertama dilakukan pada semua kelompok, dengan pembagian 4 kelompok sebelum pemberian aloksan dan 1 kelompok sebelum pemberian makan standart. Lalu pengukuran kedua dilakukan setelah pemberian aloksan secara intraperitoneal yang diberikan pada kelompok kontrol positif, perlakuan pertama, perlakuan kedua dan perlakuan ketiga yang diberikan selama 7 hari. Pengukuran ketiga dilakukan setelah pemberian acarbose 0,9 mg/200grBB/hari selama 7 hari pada kontrol positif dan pemberian air sirih hijau (*Piper betle L*) dengan dosis masing-masing 25 mg/200grBB/hari untuk perlakuan pertama, dosis 50 mg/200grBB/hari untuk perlakuan kedua dan dosis 100 mg/200grBB/hari untuk perlakuan ketiga yang diberikan selama 7 hari.

Pada kelompok kontrol negatif didapati peningkatan rata-rata kadar gula darah puasa pada 3 kali pengukuran. Terjadinya peningkatan rata-rata kadar gula darah puasa pada kelompok kontrol negatif dikarenakan pada kelompok kontrol negatif diberikan pakan standar yang dapat menaikkan kadar gula darah karena dalam pakan standar mengandung karbohidrat dan lemak, sehingga memungkinkan dapat meningkatkan kadar gula darah puasa.

Sementara pada kontrol positif didapatkan penurunan kadar gula darah pada pemeriksaan kadar gula darah ketiga. Hal ini terjadi dikarenakan pada kelompok kontrol positif diberikan obat acarbose selama 7 hari. Acarbose adalah salah satu obat anti hiperglikemia golongan penghambat alfa-glukosidase. Acarbose adalah oligosakarida kompleks yang bertindak sebagai penghambat alfa-amilase pankreas yang kompetitif dan reversibel dan alfa-glukosida hidrolase usus yang terikat membran. Alfa-amilase pankreas menghidrolisis karbohidrat kompleks menjadi oligosakarida di usus kecil. Alfa-glukosidase hidrolase usus memecah oligosakarida, trisakarida, dan disakarida (sukrosa, maltosa) menjadi monosakarida (glukosa, fruktosa) di brush border usus halus. Dengan menunda pencernaan karbohidrat, acarbose memperlambat penyerapan glukosa, menghasilkan pengurangan konsentrasi glukosa darah postprandial.²⁶

Hasil analisis data pengaruh air sirih terhadap penurunan kadar gula darah didapatkan nilai $p=0,032$ pada perlakuan 1, $p=0,007$ pada perlakuan 2 dan $p=0,008$ pada perlakuan 3 ($p<0,05$), maka dapat disimpulkan pemberian air sirih dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikan. Sirih hijau (*Piper betle L.*) merupakan tanaman merambat, tumbuh hingga ketinggian sekitar satu m, umumnya tumbuh di bagian negara yang lebih panas dan lembab. Sirih hijau (*P. betle L.*) adalah spesies penting dari keluarga Piperaceae, berwarna hijau dan menjalar konstan, dengan daun berbentuk hati yang indah. Tanaman ini banyak ditemukan di hutan lembab dan disebarkan di India, Asia Tenggara, Vietnam, dan Cina. Sirih hijau adalah reservoir senyawa fenolik dengan anti-proliferatif, anti-mutagenik, Anti bakteri, dan sifat anti oksidan. Profil farmakologis telah menunjukkan anti platelet, efek anti-inflamasi serta imunomodulator, gastroprotektif, dan aktivitas anti diabetes.⁷ Banyak penelitian tentang daun sirih menunjukkan bahwa daun sirih mengandung banyak senyawa bioaktif.²⁷ Terdapat penelitian yang melaporkan bahwa diabetes melitus menunjukkan tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi pada kadar glukosa darah yang tinggi yang dinilai pada manusia dan pada model hewan penderita diabetes. Hal ini disebabkan pembentukan sistem *free radicals anti-oxidative* terganggu yang mengakibatkan stres oksidatif tinggi. Kadar glukosa yang tinggi menghambat enzim anti-oksidatif untuk berfungsi dengan baik. Daun sirih mengandung senyawa fenolik yang mengontrol produksi radikal bebas dan *reactive oxygen species (ROS)* yang menunjukkan sifat anti-diabetes.²⁷ Daun sirih mengandung anti oksidan yang meningkatkan sensitivitas insulin sehingga dapat mencegah atau menghambat perkembangan DM Tipe 2.¹⁷ Penelitian fitokimia telah menunjukkan bahwa *P. Betle L.* Mengandung berbagai macam senyawa biologis aktif yang konsentrasinya tergantung pada spesies tanaman. Banyak penelitian telah difokuskan pada *P. Betle L.* dan telah melaporkan bahwa tanaman ini mengandung konstituen kimia penting.⁷

Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mengevaluasi efek anti diabetik dan anti oksidan ekstrak etanol *P. Betle L.* Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas anti diabetes yang baik dibandingkan dengan acarbose

sebagai kontrol positif. Banyak studi penelitian hingga saat ini telah memberikan banyak informasi potensial tentang *P. Betle L* dan aktivitasnya terhadap anti diabetes dan anti oksidan.⁷

Studi in vivo dengan menganalisis metabolit daun sirih (*Piper betle*) dalam air dan ekstrak etanol dengan GC-MS, menemukan empat belas metabolit pada daun sirih. Sementara itu, evaluasi kemampuan menghambat -glukosidase ditentukan secara spektrofotometri dengan pembaca pelat Ascent Multiskan (*Thermo Electron Corporation*), berdasarkan reaksi dengan PNP-] G. Ditemukan hasil ekstrak etanol dan air daun sirih menunjukkan kapasitas yang kuat untuk menghambat glukosidase dengan cara yang bergantung pada konsentrasi, dengan nilai IC₅₀ masing-masing 0,069 dan 0,257 mg/mL.²⁸

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih digunakan untuk pengobatan diabetes dan stres oksidatif. Daun sirih ternyata bermanfaat dalam menurunkan glukosa darah dan tingkat peroksidasi lipid. Daun sirih memiliki kapasitas anti oksidan yang tinggi dan mengandung beberapa senyawa bioaktif. Kadar glukosa diamati menurun dengan pemberian ekstrak daun sirih pada tikus albino diabetes yang diinduksi aloksan dan hasilnya signifikan.²⁷

Laporan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Piper betle merupakan tanaman yang terkenal memiliki banyak kandungan penting. Produk akhir glikasi lanjut (AGEs) dan produksi glikasi protein terkait dengan beberapa kondisi patofisiologis seperti diabetes melitus. Ekstrak daun sirih mengurangi proses glikasi yang diinduksi karena kadar glukosa yang tinggi. Daun sirih banyak mengandung senyawa fenolik. Telah diselidiki bahwa konstituen fenolik ini dapat memainkan peran penting sebagai properti anti-glikasi. Ekstrak daun sirih diduga memiliki khasiat obat untuk menghambat proses glikasi protein. Juga diamati bahwa semua ekstrak daun sirih menunjukkan kemampuan menghilangkan langsung Nitric Oxide (NO). Daun sirih mengandung konstituen seperti, hydroxychavicol, alpha-tocopherol dan eugenol yang dapat menurunkan kadar NO pada tikus albino. Sehingga dipastikan bahwa daun sirih memiliki kemampuan untuk meningkatkan kadar anti oksidan.²⁹

4.3 Keterbatasan penelitian

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak menganalisis secara langsung jumlah/konsentrasi senyawa fenolik dan polifenol dalam air sirih hijau yang berperan dalam menurunkan kadar gula darah.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Adapun kesimpulan dari penelitian Perbandingan Dosis Air Sirih Hijau (*Piper Betle L*) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus L*) Yang Diinduksi Aloksan adalah sebagai berikut:

- 1) Pemberian air daun sirih hijau (*Piper betle L*) dengan berbagai dosis dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*).
- 2) Dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah puasa tikus putih (*Rattus norvegicus L*) adalah air sirih hijau (*Piper Betle L*) dengan dosis 100 mg/200grBB.

5.2 Saran

Adapun saran berdasarkan penelitian yang telah dilakukan untuk peneliti selanjutnya yaitu:

1. Dapat melakukan penelitian dengan obat anti diabetes melitus yang lainnya seperti metformin, Thiazolidinedione, sulfonilurea dan lain sebagainya.
2. Dapat melakukan penelitian dengan jenis sirih yang lainnya, seperti air sirih merah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hussain S, Chowdhury TA. The Impact of Comorbidities on the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2019;79(3):231-242. doi:10.1007/s40265-019-1061-4
2. Asiimwe D, Mauti GO, Kiconco R. Prevalence and risk factors associated with type 2 diabetes in elderly patients aged 45-80 years at kanungu district. *J Diabetes Res*. Published online 2020. doi:10.1155/2020/5152146
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. Vol 266.; 2019. doi:10.1016/S0140-6736(55)92135-8
4. Riskerdas K. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS). *J Phys A Math Theor*. 2018;8(44):1-200. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
5. ADA. Standart Medical Care in Diabetes. Published online 2021.
6. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. *NCBI Statpearls*. Published online 2021.
7. Kavitha S, Perumal P. Antidiabetic and antioxidant activities of ethanolic extract of piper betle l. Leaves in catfish, *clarias gariepinus*. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(3):194-198. doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i3.22393
8. Vianey Uma Kopong M, Kadek Warditiani N, Kunci K, Sirih Hijau D. Humantech Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia Review artikel: Potensi daun sirih hijau (piper betle l.) dan daun sirih merah (piper crocatum) sebagai antioksidan. 2022;2(3):710-729.
9. Ikhda C, Hamidah N. Uji aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak herba sambiloto dan daun sirih hijau pada mencit. *Semin Nas Pendidik Biol dan Saintek*. 2020;5:553-561.
10. Bijelic R, Balaban J, Milicevic S, Sipka S. The Association of Obesity and Microvascular Complications with Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Arch*. 2020;74(1):14-18.
11. GINA. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015. (2015). PB PERKENI. *Glob Initiat Asthma*. Published online 2020:46. www.ginasthma.org.
12. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2018;39:179-186. doi:10.2337/dc15-1585
13. Modlinska K, Pisula W. The natural history of model organisms the norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet. *Elife*. 2020;9:1-13. doi:10.7554/eLife.50651
14. Kaypetch R, Thaweboon S. Antifungal Property of Piper Betle Leaf Oil against Oral Candida Species. *Matec Web Conf*. Published online 2018.
15. Chowdhury U, Baruah PK. Betelvine (Piper Betle L.): A Potential Source for Oral Care. *Curr Bot*. Published online 2020:87-92.
16. Nayaka NMDMW, Sasadara MMV, Sanjaya DA, et al. Piper betle (L): Recent review of antibacterial and antifungal properties, safety profiles, and commercial applications. *Molecules*. 2021;26(8):1-21.

- doi:10.3390/molecules26082321
17. Daud D, Jasrina U, Abdul S, et al. Comparative and Anti-diabetic properties of Piper sarmentosum and Piper betle aqueous extracts via in-vitro system. 2021;4(11):1421-1427.
 18. Ali A, Lim X., Wahida P. The Fundamental Study of Antimicrobial Activity of Piper Betle Extract in Commercial Toothpastes. *J Herb Med.* 2018;14:29-34.
 19. Kurnia D, Hutabarat G., Windaryanti D, Herlina T, Herdiyati Y, Satari MH. Potential Allylpyrocatechol Derivatives as Antibacterial Agent Against Oral Pathogen of *S. Sanguinis* ATCC 10,556 and as Inhibitor of MurA Enzymes: In Vitro and in Silico Study. *Drug Des Devel.* Published online 2020.
 20. Karak S, Acharya J, Begum S, Mazumdar I, Kundu R, De B. Essential Oil of Piper Betle L. Leaves: Chemical Composition, Anti-Acetylcholinesterase, Anti- β -Glucuronidase and Cytotoxic Properties. *J Appl Res Med Aromat Plants.* 2018;10:85-92.
 21. Salehi B, Zakaria ZA, Gyawali R. Piper Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. *Mol 2.* 2019;24.
 22. Madhumita M, Guha P, Nag A. Extraction of Betel Leaves (Piper Betle L.) Essential Oil and Its Bio-Actives Identification: Process Optimization, GC-MS Analysis and Anti-Microbial Activity. *Ind Crop Prod.* 2019;138.
 23. Amani ZA, Mustarichie R. Article Review: Antihyperglycemic Activity of Several Plants in Indonesia. *Farmaka.* 2018;116(1):127-132.
 24. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Med.* 2017;53(6):365-374. doi:10.1016/j.medic.2018.02.001
 25. Apritya D, Sigit M, Yunani R, Lestari F. Pemanfaatan infusa daun sirih merah (Piper crocatum) sebagai anti obesitas pada mencit (Mus musculus). *VITEK Bid Kedokt Hewan.* 2020;10(November):50-57. doi:10.30742/jv.v10i0.49
 26. McIver LA TJ. *Acarbose.* Treasure Island (FL); 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/?report=reader>
 27. Arsalan, H. M. Evaluation of antioxidative and antidiabetic potential of piper betle leaf in alloxan induced diabetic albino Rats. *Biologia (Pakistan).* 2019. 65 (II), 317-321. ISSN 2313 – 206X.
 28. Depi Sakinah et. al. Review of traditional use, phytochemical and pharmacological activity of Piper betle L. *Galore International Journal of Health Sciences and Research.* 2020. 59. Vol.5; Issue: 3; (www.gijhsr.com)
 29. Narong, S. (2015). Hydroxychavicol from *Piper betle* leave is an antifungal activity against plant pathogenic fungi. *Journal of bio pest,* 8(2): 82-92.

Lampiran 1 *Ethical Clearance*


UMSU
 UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
 FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
 "ETHICAL APPROVAL"
 No : 838KEPKFKUMDU2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh:
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama
 Principal in investigator : Rinda Ayudya

Nama Institusi
 Name of the institution : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
 Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
 Title

"PENGARUH PEMBERIAN AIR SIRIH HIJAU (PIPER BETLE L) DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH (RATTUS NORVEGICUS L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN"

"THE EFFECT OF GIVING GREEN BETEL WATER (PIPER BETLE L) IN LOWERING BLOOD GLUCOSE LEVELS IN WHITE RATS (RATTUS NORVEGICUS L) INDUCED BY ALLOXAN"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard.

Pernyataan Laki Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 01 Juli 2022 sampai dengan tanggal 01 Juli 2023
 The declaration of ethics applies during the periode Juli 01, 2022 until Juli 01, 2023

Medan, 01 Juli 2022
 Ketua

 Dr. dr Nurfadly MKT

Lampiran 2 Surat Izin Penelitian


MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
 UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 88/SK/BAK-PT/Akred/PT/2019
 Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
 @http://fk.umsu.ac.id fk@umsu.ac.id fumsu umeumedan umeumedan umeumedan umeumedan

Nomor : 745/IL.3.AU/UMSU-08/F/2022
 Lampiran : -
 Perihal : Peminjaman Tempat Penelitian

Medan, 07 Dzulhijjah 1443 H
 06 Juli 2022 M

Kepada Yth.
Kepala Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran UMSU
 di-
 Tempat

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :

Nama : **Rinda Ayudya**
 NPM : **1808260024**
 Judul Penelitian : **Pengaruh Pemberian Air Sirih Hijau (Piper Betle L.) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus Novergius L.) Yang Diinduksi Aloksan**

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh



 Dekan,
dr. Siti Maslinda Siregar, Sp.THT-KL(K)
 NIDN 0100098201

Tambahan Yth.
 1. Ketua Bagian Skripsi FK UMSU
 2. Peringgal

Lampiran 3 Data Kadar Gula Darah Puasa Tikus Putih (*Rattus norvegicus L*) *pre-test* dan *post-test*

Sampel	Pre-test (mg/dL)	Post-test (mg/dL)
K- (1)	80	95
K- (2)	96	105
K- (3)	90	102
K- (4)	87	97
K- (5)	93	104
K+ (1)	248	111
K+ (2)	347	100
K+ (3)	195	130
K+ (4)	504	137
K+ (5)	280	106
P1 (1)	218	110
P1 (2)	182	118
P1 (3)	329	102
P1 (4)	290	121
P1 (5)	220	115
P2 (1)	400	130
P2 (2)	190	105
P2 (3)	252	100
P2 (4)	350	106
P2 (5)	195	99
P3 (1)	261	93
P3 (2)	207	96
P3 (3)	467	113
P3 (4)	192	90
P3 (5)	331	92

Lampiran 4 Dokumentasi

Hasil SPSS

1. Kontrol negatif

a. Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Test 1 (Kontrol Negatif)	,178	5	,200 [*]	,985	5	,959
Test 2 (Kontrol Negatif)	,160	5	,200 [*]	,968	5	,863
Test 3 (Kontrol Negatif)	,225	5	,200 [*]	,900	5	,410

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji repeted anova

Estimates

Measure: KGD

waktu	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	81,400	3,172	72,594	90,206
2	89,200	2,746	81,576	96,824
3	100,600	1,965	95,145	106,055

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
waktu	Pillai's Trace	,973	54,511 ^b	2,000	3,000	,004
	Wilks' Lambda	,027	54,511 ^b	2,000	3,000	,004
	Hotelling's Trace	36,341	54,511 ^b	2,000	3,000	,004
	Roy's Largest Root	36,341	54,511 ^b	2,000	3,000	,004

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

c. Poshoc

Pairwise Comparisons

Measure: KGD

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-7,800 [*]	,800	,001	-10,021	-5,579
	3	-19,200 [*]	1,594	,000	-23,625	-14,775

2	1	7,800*	,800	,001	5,579	10,021
	3	-11,400*	1,030	,000	-14,259	-8,541
3	1	19,200*	1,594	,000	14,775	23,625
	2	11,400*	1,030	,000	8,541	14,259

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

2. Kontrol positif

a. Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Sebelum aloxan (Kontrol Positif)	,255	5	,200*	,938	5	,651
Setelah Aloxan (Kontrol Positif)	,215	5	,200*	,924	5	,559
Setelah air sirih (Kontrol Positif)	,242	5	,200*	,910	5	,466

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji repeted anova

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
waktu	Pillai's Trace	,892	12,435 ^b	2,000	3,000	,035
	Wilks' Lambda	,108	12,435 ^b	2,000	3,000	,035
	Hotelling's Trace	8,290	12,435 ^b	2,000	3,000	,035
	Roy's Largest Root	8,290	12,435 ^b	2,000	3,000	,035

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

c. Uji poshoc

Pairwise Comparisons

Measure: KGD

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-228,800 [*]	53,315	,013	-376,827	-80,773
	3	-30,800 [*]	6,003	,007	-47,468	-14,132
2	1	228,800 [*]	53,315	,013	80,773	376,827
	3	198,000 [*]	51,453	,018	55,144	340,856
3	1	30,800 [*]	6,003	,007	14,132	47,468
	2	-198,000 [*]	51,453	,018	-340,856	-55,144

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

3. Perlakuan 1

a. Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KGD 1 (Perlakuan1)	,206	5	,200 [*]	,976	5	,912
KGD 2 (Perlakuan 1)	,279	5	,200 [*]	,922	5	,542
KGD 3 (Perlakuan 1)	,195	5	,200 [*]	,951	5	,747

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji repeted anova

Multivariate Tests^a

Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	
waktu	Pillai's Trace	,900	13,436 ^b	2,000	3,000	,032
	Wilks' Lambda	,100	13,436 ^b	2,000	3,000	,032
	Hotelling's Trace	8,957	13,436 ^b	2,000	3,000	,032
	Roy's Largest Root	8,957	13,436 ^b	2,000	3,000	,032

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

c. Uji poshoc

Pairwise Comparisons

Measure: KGD

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-162,000 [*]	30,138	,006	-245,677	-78,323
	3	-27,400 [*]	6,290	,012	-44,863	-9,937
2	1	162,000 [*]	30,138	,006	78,323	245,677
	3	134,600 [*]	28,539	,009	55,364	213,836
3	1	27,400 [*]	6,290	,012	9,937	44,863
	2	-134,600 [*]	28,539	,009	-213,836	-55,364

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

4. Perlakuan 2

a. Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TEST 1 (Perlakuan 2)	,259	5	,200 [*]	,934	5	,622
TEST 2 (Perlakuan 2)	,210	5	,200 [*]	,885	5	,335
TEST 3 (Perlakuan 2)	,363	5	,030	,757	5	,035

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji friedman

Test Statistics^a

N	5
Chi-Square	10,000
df	2
Asymp. Sig.	,007

a. Friedman Test

c. Uji poshoc

Test Statistics^a			
	TEST 2 (Perlakuan 2) - TEST 1 (Perlakuan 2)	TEST 3 (Perlakuan 2) - TEST 1 (Perlakuan 2)	TEST 3 (Perlakuan 2) - TEST 2 (Perlakuan 2)
Z	-2,023 ^b	-2,023 ^b	-2,023 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043	,043	,043

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

c. Based on positive ranks.

5. Perlakuan 3

a. Uji normalitas

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KGD 1 (Perlakuan 3)	,156	5	,200 [*]	,995	5	,993
KGD 2 (Perlakuan 3)	,207	5	,200 [*]	,899	5	,404
KGD 3 (Perlakuan 3)	,334	5	,070	,762	5	,038

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji friedman

Test Statistics^a	
N	5
Chi-Square	9,579
df	2
Asymp. Sig.	,008

a. Friedman Test

c. Uji poshoc

Test Statistics^a			
	KGD 2 (Perlakuan 3) - KGD 1 (Perlakuan 3)	KGD 3 (Perlakuan 3) - KGD 1 (Perlakuan 3)	KGD 3 (Perlakuan 3) - KGD 2 (Perlakuan 3)
Z	-2,023 ^b	-1,826 ^b	-2,023 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043	,068	,043

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

c. Based on positive ranks.

6. Menentukan dosis

a. Uji normalitas

Tests of Normality							
	Obat	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KGD	Perlakuan 1	,195	5	,200 [*]	,951	5	,747
	Perlakuan 2	,363	5	,030	,757	5	,035
	Perlakuan 3	,334	5	,070	,762	5	,038

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji Kruskal-Wallis H.

Test Statistics^{a,b}	
	KGD
Kruskal-Wallis H	6,260
df	2
Asymp. Sig.	,044

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Obat

c. Uji poshoc

Test Statistics^a	
	KGD
Mann-Whitney U	7,000
Wilcoxon W	22,000

Z	-1,149
Asymp. Sig. (2-tailed)	,251
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,310 ^b

a. Grouping Variable: Obat

b. Not corrected for ties.

d. Rata-rata KGD

Descriptives

		Obat		Statistic	Std. Error
KGD	Perlakuan 1	Mean		113,20	3,338
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	103,93	
			Upper Bound	122,47	
		5% Trimmed Mean		113,39	
		Median		115,00	
		Variance		55,700	
		Std. Deviation		7,463	
		Minimum		102	
		Maximum		121	
		Range		19	
		Interquartile Range		14	
		Skewness		-,849	,913
		Kurtosis		,091	2,000
		Perlakuan 2	Perlakuan 2	Mean	
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			92,27	
	Upper Bound			123,73	
5% Trimmed Mean				107,28	
Median				105,00	
Variance				160,500	
Std. Deviation				12,669	
Minimum				99	
Maximum				130	
Range				31	
Interquartile Range				19	
Skewness				1,920	,913
Kurtosis				3,889	2,000
Perlakuan 3	Perlakuan 3			Mean	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	85,24	

Mean	Upper Bound	108,36	
5% Trimmed Mean		96,28	
Median		93,00	
Variance		86,700	
Std. Deviation		9,311	
Minimum		90	
Maximum		113	
Range		23	
Interquartile Range		14	
Skewness		1,946	,913
Kurtosis		3,932	2,000

Lampiran 5 Dokumentasi







Lampiran 7 Artikel Penelitian

**PERBANDINGAN DOSIS AIR SIRIH HIJAU (*Piper betle L*)
DALAM MENURUNKAN KADAR GLUKOSA DARAH
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus L*) YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

Rinda Ayudya¹, Ilham Hariaji²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama. Saat ini terapi diabetes termasuk insulin dan berbagai agen anti diabetik oral lainnya yang mempunyai banyak efek samping. Oleh karena itu penemuan obat anti diabetes telah bergeser fokus pada obat alami produk dan sumber tanaman yang memiliki efek samping minimal. Profil farmakologis sirih hijau telah menunjukkan anti platelet, anti-inflamasi serta imunomodulator, gastroprotektif, dan aktivitas anti diabetes. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik meneliti perbandingan dosis air daun sirih hijau (*Piper betle L*) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan. **Tujuan:** Mengetahui perbandingan dosis air daun sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*). **Metode:** Penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan “*pre and post test with control group design*”. **Hasil:** Pemberian air sirih hijau mempunyai efek dalam menurunkan kadar gula darah puasa tikus putih yang di induksi dengan aloksan dengan nilai signifikansi 0,025 ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Secara statistik terdapat pengaruh pemberian air sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kata Kunci: Acarbose, Daun sirih hijau (*Piper betle L*), Hiperglikemia.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a major public health problem. Currently diabetes therapy includes insulin and various other oral anti-diabetic agents which have many side effects. Therefore the discovery of anti-diabetic drugs has shifted the focus to natural medicinal products and plant sources that have minimal side effects. The pharmacological profile of green betel has shown anti-platelet, anti-inflammatory as well as immunomodulatory, gastroprotective, and anti-diabetic activities. Based on this background, the researchers were interested in examining the ratio of the dose of green betel leaf (*Piper betle* L) in reducing blood glucose levels in white rats induced by alloxan. **Objective:** To determine the ratio of the dose of green betel leaf water in reducing blood glucose levels in white rats (*Rattus norvegicus* L). **Methods:** This study was experimental with a "pre and post test with control group design". **Results:** Giving green betel water had an effect in reducing fasting blood sugar levels of white rats induced with alloxan with a significance value of 0.025 ($p < 0.05$). **Conclusion:** Statistically there is an effect of giving green betel water in lowering blood glucose levels.

Keywords: Acarbose, Green betel leaf (*Piper betle* L), Hyperglycemia.

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama secara global. lebih dari sepertiga orang dewasa mungkin hidup dengan kondisi diabetes di seluruh dunia pada tahun 2050.¹ 75% pasien diabetes melitus di negara berkembang berusia lebih dari 45 tahun dan 25% yang kurang dari 44 tahun.²

Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama.³

Hasil *Riskesdas* 2018 menyatakan bahwa prevalensi diabetes melitus pada semua umur sedikit lebih rendah dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada usia ≥ 15 tahun, yaitu sebesar 1,5%. Namun, jika dibandingkan dengan tahun 2013, prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun hasil *Riskesdas* 2018 meningkat menjadi 2%. Penderita diabetes melitus di Indonesia lebih banyak berjenis kelamin perempuan (1,8%) dari pada laki-laki (1,2%).⁴

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik, yang melibatkan peningkatan kadar glukosa darah yang tidak tepat. DM memiliki beberapa kategori, termasuk tipe 1, tipe 2, *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), diabetes gestasional, diabetes neonatal, dan penyebab sekunder karena endokrinopati, penggunaan steroid, dll.⁵

Saat ini terapi yang tersedia untuk diabetes termasuk insulin dan berbagai agen antidiabetik oral seperti sebagai sulfonilurea, thiazolidinediones, dan inhibitor -glukosidase dll, mempunyai banyak efek samping seperti dispepsia, diare, edema, berat

badan meningkat, infeksi saluran kemih dan lain sebagainya. Oleh karena itu penemuan obat anti diabetes telah bergeser fokus pada obat alami produk dan sumber tanaman yang memiliki efek samping minimal.⁶

Piper betle L. merupakan tanaman merambat tahunan dioecious, memanjat oleh banyak orang kecil adventif tanpa akar, tumbuh hingga ketinggian sekitar satu m, umumnya tumbuh di bagian negara yang lebih panas dan lembap. Profil farmakologis telah menunjukkan anti platelet, efek anti-inflamasi serta imunomodulator, gastroprotektif, dan aktivitas anti diabetes.⁶ Tanaman ini mengandung saponin, flavonoid dan polifenol, serta minyak esensial dan merupakan salah satu tanaman yang paling penting dalam kehidupan manusia, yang memiliki nilai terapeutik yang tinggi karena berbagai aktivitas farmakologi.^{7,8}

Model hewan percobaan adalah salah satu strategi terbaik untuk memahami patofisiologi penyakit apa pun untuk dirancang dan mengembangkan obat untuk pengobatannya. Salah satu metode yang paling ampuh untuk menginduksi diabetes melitus eksperimental adalah induksi kimia oleh aloksan dan metformin hidroklorida.⁶

Berdasarkan latar belakang di atas maka peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian air sirih hijau dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian "*pre test and post test with control group design*". Pada penelitian ini menggunakan teknik pengumpulan data primer yang diperoleh dari sampel pada saat

penelitian berdasarkan pengukuran kadar gula darah secara langsung pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*). Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus L*) dengan umur 2-3 bulan dan berat 100-200 gram. Jumlah sample minimal dihitung menggunakan rumus Federer. Sampel diambil menggunakan metode *simple random sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Pada penelitian ini tikus di masukan ke dalam 5 kelompok perlakuan yaitu diberi pakan standar (kontrol negatif), diinduksi aloksan 125 mg/kgBB + acarbose 0,9 mg/tikus 200 gr (kontrol positif), diinduksi aloksan 125 mg/kgBB + air sirih hijau 25 mg/200grBB (Perlakuan 1), diinduksi aloksan 125 mg/kgBB + air sirih hijau 50 mg/200grBB (Perlakuan 2), diinduksi aloksan 125 mg/kgBB + air sirih hijau 100 mg/200grBB (Perlakuan 3).

Hasil data yang diperoleh akan diolah dengan menggunakan bantuan SPSS. Uji statistik yang digunakan adalah uji parametrik *Repeated Anova* untuk data yang berdistribusi normal dan uji non parametrik *Friedman*.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara nomor 838/KEPK/FKUMSU/2022 untuk menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus L*) sebagai populasi objek penelitian.

Tabel 4.1 Uji hipotesis pada semua kelompok perlakuan.

Perlakuan	Test 1	Test 2	Test 3	P
Kontrol -	81,4	89,2	100,6	0,004*

Kontrol +	86	314,8	116,8	0,035*
P1	85,8	247,8	113,2	0,032*
P2	80	277,4	108,4	0,007*
P3	83,4	291,6	96,8	0,008*

Ket: *uji Repeated Anova **uji Friedman

Tabel di atas menunjukkan pada semua kelompok nilai signifikansi dibawah 0,05 Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar gula darah puasa dalam 3 kali pengukuran pada semua kelompok perlakuan.

Tabel 4.3 Uji Hipotesis kelompok air sirih

Kelompok	Rerata KGD	P
P1	113,2	
P2	108	0,044
P3	96,8	

Pada tabel diatas didapatkan hasil bahwa pada kelompok perlakuan 3 mengalami penurunan kadar gula darah yang paling baik maka dapat disimpulkan bahwa dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar gula darah adalah pada kelompok perlakuan 3. Pada uji hipotesis, diperoleh nilai $p = 0,044$. Oleh karena nilai $p < 0,05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar gula darah antar kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok negatif, kelompok positif, kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Pada kelompok negatif hanya diberikan makanan standart yang mengandung mengandung karbohidrat dan lemak. Sedangkan pada 4 kelompok

lainnya diberikan aloksan. Pada pengukuran kadar gula darah sebelum pemberian aloksan dengan sesudah pemberian aloksan pada 4 kelompok mengalami peningkatan. Aloksan adalah salah satu agen diabetogenik umum yang sering digunakan untuk menilai potensi antidiabetes dari senyawa murni dan ekstrak tumbuhan dalam studi yang melibatkan diabetes.⁹ Aloksan dapat merusak sel beta pankreas yang diawali dengan oksidasi gugus -SH yang berikatan pada bagian sisi dari protein atau asam amino membentuk ikatan disulfida sehingga menginaktifkan protein yang berakibat pada gangguan fungsi protein tersebut. Induksi aloksan pada dosis 125 mg/kg BB secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar glukosa tikus hingga mencapai keadaan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah >135 mg/dl.^{9,10}

Penelitian ini dilakukan tiga kali pengukuran kadar gula darah puasa, yaitu sebelum aloksan, sesudah aloksan dan sesudah perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif didapati peningkatan rata-rata kadar gula darah puasa pada 3 kali pengukuran. Terjadinya peningkatan rata-rata kadar gula darah puasa pada kelompok kontrol negatif dikarenakan pada kelompok kontrol negatif diberikan pakan standar yang dapat menaikkan kadar gula darah karena dalam pakan standar mengandung karbohidrat dan lemak, sehingga memungkinkan dapat meningkatkan kadar gula darah puasa.

Sementara pada kontrol positif didapatkan penurunan kadar gula darah pada pemeriksaan kadar gula darah ketiga. Hal ini terjadi dikarenakan pada kelompok kontrol positif diberikan obat acarbose selama 7 hari. Acarbose adalah salah satu obat anti hiperglikemia golongan penghambat alfa-glukosidase. Acarbose adalah oligosakarida

kompleks yang bertindak sebagai penghambat alfa-amilase pankreas yang kompetitif dan reversibel dan alfa-glukosida hidrolase usus yang terikat membran. Alfa-amilase pankreas menghidrolisis karbohidrat kompleks menjadi oligosakarida di usus kecil. Alfa-glukosidase hidrolase usus memecah oligosakarida, trisakarida, dan disakarida (sukrosa, maltosa) menjadi monosakarida (glukosa, fruktosa) di brush border usus halus. Dengan menunda pencernaan karbohidrat, acarbose memperlambat penyerapan glukosa, menghasilkan pengurangan konsentrasi glukosa darah postprandial.¹¹

Hasil analisis data pengaruh air sirih terhadap penurunan kadar gula darah didapatkan nilai $p=0,032$ pada perlakuan 1, $p=0,007$ pada perlakuan 2 dan $p=0,008$ pada perlakuan 3 ($p<0,05$), maka dapat disimpulkan pemberian air sirih dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikans. Sirih hijau (*Piper betle L.*) merupakan tanaman merambat, tumbuh hingga ketinggian sekitar satu m, umumnya tumbuh di bagian negara yang lebih panas dan lembab.

Sirih hijau (*P. betle L.*) Adalah spesies penting dari keluarga Piperaceae, berwarna hijau dan menjalar konstan, dengan daun berbentuk hati yang indah. Tanaman ini banyak ditemukan di hutan lembab dan disebarkan di India, Asia Tenggara, Vietnam, dan Cina. Sirih hijau adalah reservoir senyawa fenolik dengan antiproliferatif, antimutagenik, Antibakteri, dan sifat antioksidan. Profil farmakologis telah menunjukkan antiplatelet, efek anti-inflamasi serta imunomodulator, gastroprotektif, dan aktivitas antidiabetes.⁶ Banyak penelitian tentang daun sirih menunjukkan bahwa daun sirih mengandung banyak senyawa

bioaktif. Terdapat penelitian yang melaporkan bahwa diabetes mellitus menunjukkan tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi pada kadar glukosa darah yang tinggi yang dinilai pada manusia dan pada model hewan penderita diabetes. Hal ini disebabkan pembentukan sistem *free radicals anti-oxidative* terganggu yang mengakibatkan stres oksidatif tinggi. Kadar glukosa yang tinggi menghambat enzim anti-oksidatif untuk berfungsi dengan baik. Daun sirih mengandung senyawa fenolik yang mengontrol produksi radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS) yang menunjukkan sifat anti-diabetes.¹² Daun sirih mengandung antioksidan yang meningkatkan sensitivitas insulin sehingga dapat mencegah atau menghambat perkembangan DM Tipe 2.¹³ Penelitian fitokimia telah menunjukkan bahwa *P. Betle L.* Mengandung berbagai macam senyawa biologis aktif yang konsentrasinya tergantung pada spesies tanaman. Banyak penelitian telah difokuskan pada *P. Betle L.* dan telah melaporkan bahwa tanaman ini mengandung konstituen kimia penting.⁶

Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mengevaluasi efek antidiabetik dan antioksidan ekstrak etanol *P. Betle L.* Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antidiabetes yang baik dibandingkan dengan acarbose sebagai kontrol positif. Banyak studi penelitian hingga saat ini telah memberikan banyak informasi potensial tentang *P. Betle L.* dan aktivitasnya terhadap antidiabetes dan antioksidan.⁶

Studi *in vivo* dengan menganalisis metabolit daun sirih (*Piper betle*) dalam air dan ekstrak etanol dengan GC-MS, menemukan empat belas metabolit pada daun sirih. Sementara itu, evaluasi kemampuan

menghambat glukosidase ditentukan secara spektrofotometri dengan pembaca pelat Ascent Multiskan (*Thermo Electron Corporation*), berdasarkan reaksi dengan PNP-] G. Ditemukan hasil ekstrak etanol dan air daun sirih menunjukkan kapasitas yang kuat untuk menghambat glukosidase dengan cara yang bergantung pada konsentrasi, dengan nilai IC50 masing-masing 0,069 dan 0,257 mg/mL.¹⁴

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih digunakan untuk pengobatan diabetes dan stres oksidatif. Daun sirih ternyata bermanfaat dalam menurunkan glukosa darah dan tingkat peroksidasi lipid. Daun sirih memiliki kapasitas antioksidan yang tinggi dan mengandung beberapa senyawa bioaktif. Kadar glukosa diamati menurun dengan pemberian ekstrak daun sirih pada tikus albino diabetes yang diinduksi aloksan dan hasilnya signifikan.¹²

Laporan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Piper betle merupakan tanaman yang terkenal memiliki banyak kandungan penting. Produk akhir glikasi lanjut (AGEs) dan produksi glikasi protein terkait dengan beberapa kondisi patofisiologis seperti diabetes mellitus. Ekstrak daun sirih mengurangi proses glikasi yang diinduksi karena kadar glukosa yang tinggi. Daun sirih banyak mengandung senyawa fenolik. Telah diselidiki bahwa konstituen fenolik ini dapat memainkan peran penting sebagai properti anti-glikasi. Ekstrak daun sirih diduga memiliki khasiat obat untuk menghambat proses glikasi protein. Juga diamati bahwa semua ekstrak daun sirih menunjukkan kemampuan menghilangkan langsung Nitric oxide (NO). Daun sirih mengandung konstituen seperti, hydroxychavicol, alpha-tocopherol dan eugenol yang

dapat menurunkan kadar NO pada tikus albino. Sehingga dipastikan bahwa daun sirih memiliki kemampuan untuk meningkatkan kadar anti oksidan.¹⁵

KETERBATASAN PENELITIAN

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak menganalisis secara langsung jumlah/konsentrasi senyawa fenolik dan polifenol dalam air sirih hijau yang berperan dalam menurunkan kadar gula darah.

KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini adalah:

1. Pemberian air daun sirih hijau (*Piper betle L*) dengan berbagai dosis dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus L*).
2. Dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah puasa tikus putih (*Rattus norvegicus L*) adalah air sirih hijau (*Piper Betle L*) dengan dosis 100 mg/200grBB.

SARAN

Adapun saran berdasarkan penelitian yang telah dilakukan untuk peneliti selanjutnya yaitu:

1. Dapat melakukan penelitian dengan obat anti diabetes mellitus yang lainnya seperti metformin, Thiazolidinedione, sulfonilurea dan lain sebagainya.
2. Dapat melakukan penelitian dengan jenis sirih yang lainnya, seperti air sirih merah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hussain S, Chowdhury TA. The Impact of Comorbidities on the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2019;79(3):231-242. doi:10.1007/s40265-019-1061-4
2. Asiimwe D, Mauti GO, Kiconco R.

- Prevalence and risk factors associated with type 2 diabetes in elderly patients aged 45-80 years at kanungu district. *J Diabetes Res*. Published online 2020. doi:10.1155/2020/5152146.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. Vol 266;2019.doi:10.1016/S0140-6736(55)92135-8
 4. Riskerdas K. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS). *J Phys A Math Theor*. 2018;8(44):1-200. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>.
 5. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. *NCBI Statpearls*. Published online 2021.
 6. Kavitha S, Perumal P. Antidiabetic and antioxidant activities of ethanolic extract of piper betle l. Leaves in catfish, *clarias gariepinus*. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(3):194-198. doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i3.22393
 7. Vianey Uma Kopong M, Kadek Warditiani N, Kunci K, Sirih Hijau D. Humantech Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia Review artikel: Potensi daun sirih hijau (piper betle l.) dan daun sirih merah (piper crocatum) sebagai antioksidan. 2022;2(3):710-729.
 8. Ikhda C, Hamidah N. Uji aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak herba sambiloto dan daun sirih hijau pada mencit. *Semin Nas Pendidik Biol dan Saintek*. 2020;5:553-561.
 9. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Med*. 2017;53(6):365-374.doi:10.1016/j.medic.2018.02.0

- 01.
10. Amani ZA, Mustarichie R. Article Review: Antihyperglycemic Activity of Several Plants in Indonesia. *Farmaka*. 2018;116(1):127-132.
 11. McIver LA TJ. *Acarbose*. Treasure Island (FL); 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/?report=reader>.
 12. Arsalan, H. M. Evaluation of antioxidative and antidiabetic potential of piper betle leaf in alloxan induced diabetic albino Rats. *Biologia (Pakistan)*. 2019. 65 (II), 317-321. ISSN 2313 – 206X.
 13. Daud D, Jasrina U, Abdul S, et al. Comparative and Anti-diabetic properties of Piper sarmentosum and Piper betle aqueous extracts via in-vitro system. 2021;4(11):1421-1427.
 14. Depi Sakinah et. al. Review of traditional use, phytochemical and pharmacological activity of Piper betle L. *Galore International Journal of Health Sciences and Research*. 2020. 59. Vol.5; Issue: 3; (www.gijhsr.com)
 15. Narong, S. (2015). Hydroxychavicol from *Piper betle* leave is an antifungal activity against plant pathogenic fungi. *Journal of bio pest*, 8(2): 82-92.