POTENSI EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Recky Patala, Indah Kurnia Utami, Sri Wahyuni
Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email : ***Sriwahyunilamatapu01@gmail.com***

ABSTRACT

This study aims to determine secondary metabolite compounds contained in the ethanol extract of red betel leaves as well as variations in the dosage of ethanol extract of red betel leaf which has the potential to regenerate pancreatic β cell of male white rats induced by streptozotocin. This research was a laboratory experiment using 30 male white rats which were devided into six treatment groups, namely group I (normal control), group II (negative control), group III (positive control), groups IV, V, and VI namely the extract group with a dose of 150, 250, and 350 mg/kg BW. The result showed that the ethanol extract of red betel leaf contains secondary metabolite compounds, namely alkaloids, flavonoids, saponins and tannins. The ethanol extract of red betel leaves had a quite good potential in regenerating pancreatic β cells of male white rats induced by streptozotocin at a dose of 350 mg/kg BW with an average value of damage of 0.6.

Keywords: *Red Betel Leaf, Pancreas, Histopathology, Streptozotocin*.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol daun sirih merah serta variasi dosis ekstrak etanol daun sirih merah yang berpotensi dalam meregenerasi sel β pankreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium dengan menggunakan hewan uji sebanyak 30 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi VI kelompok perlakuan yaitu kelompok I (kontrol normal), kelompok II (kontrol negatif), kelompok III (kontrol positif), kelompok IV, V dan VI yaitu kelompok ekstrak dosis 150 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 350 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukan bahwa ekstrak etanol daun sirih merah mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Ekstrak etanol daun sirih merah memberikan potensi yang cukup baik dalam meregenerasi sel β pankraes tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin dengan dosis 350 mg/kg BB dengan nilai rata-rata kerusakan 0.6.

Kata Kunci : Daun sirih merah, Pankreas, Histopatologi, Streptozotocin.

PENDAHULUAN

Kesehatan merupakan salah satu masalah yang sampai saat ini masih meresahkan pemerintah dan masyarakat Indonesia dalam menangani berbagai macam penyakit. Salah satu jenis penyakit yang banyak dialami oleh masyarakat Indonesia adalah kencing manis (diabetes melitus). Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang dapat disebabkan oleh berbagai macam penyebab yang disertai dengan adanya hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja dari insulin pada sel β pankreas. Selain itu DM yang terjadi dapat menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktivitas jalur dari metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA dan protein pada berbagai jaringan. Senyawa oksigen reaktif yang berinteraksi dengan *lipid bilayer* pada membran sel akan menghasilkan peroksidasi lipid dan akan membentuk produk akhir yang stabil berupa *malondialdehyde* (MDA). (Afsari dkk., 2016).

Malondialdehyde (MDA) merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel. Reaksi penyerangan ROS pada molekul DNA akan menyebabkan terjadinya modifikasi oksidasi DNA atau kerusakan pada struktur DNA dan mempengaruhi informasi genetik yang terkandung didalamnya. Salah satu parameter biologik yang dapat digunakan dalam identifikasi kerusakan DNA adalah terbentuknya 8-Hidroksideoksiguannosin (8-OhdG) (Tandi dkk., 2016).

Menurut Riskesdas 2018 prevalensi diabetes melitus pada tahun 2013 sebesar 6,9% kemudian mengalami peningkatan pada tahun 2018 menjadi 10,9%. Peningkatan kasus diabetes melitus disebabkan karena pola makan masyarakat yang kurang mengkonsumsi sayur dan buah serta kebiasaan mengkonsumsi makanan dan minuman yang manis sehingga asupan glukosa yang masuk

ke dalam tubuh tidak terkontrol (Riskesdas., 2018).

Pengobatan diabetes melitus telah dilakukan dengan berbagai cara, seperti memperbaiki pola hidup, diet seimbang dan olahraga secara teratur. Pengobatan dapat pula dengan pemberian insulin maupun menggunakan obat-obatan antidiabetes. Obat antidiabetes oral kebanyakan memberikan efek samping yang tidak diinginkan sebab dapat menyebabkan resistensi yang berakibat pada kerusakan organ, maka terapi obat tradisional diyakini relatif lebih aman (Tandi dkk., 2017). Berdasarkan hal tersebut, masyarakat cenderung menggunakan pengobatan tradisional untuk diabetes. Pengobatan secara tradisional didasarkan pada pengalaman empiris, masyarakat. Terdapat banyak tumbuhan obat yang dilaporkan bermanfaat dan digunakan sebagai agen antidiabetes secara empiris. Kandungan senyawa dalam tumbuhan yang telah diteliti, aman untuk penderita yang terkena penyakit diabetes melitus secara bertingkat berdasarkan tingkat kepolarannya (Adawiyah dkk., 2019).

Salah satu tanaman tradisional yang berkhasiat sebagai obat antidiabetes adalah daun sirih merah. Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) merupakan salah satu yang digunakan masyarakat mengobati diabetes melitus. Pada umumnya senyawa yang memiliki keefektifan untuk dapat menyembuhkan penyakit berasal dari senyawa metabolit sekunder. Senyawa metabolit sekunder tersebut yaitu alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, saponin dan tanin. Selain itu tanaman daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai analgesik, anti inflamasi dan antioksidan. Senyawa antioksidan yang terkandung di dalam daun sirih merah diduga mampu menetralkan senyawa radikal bebas berlebih di dalam jaringan pankreas (Afsari dkk., 2016).

Penelitian sebelumnya Tonahi dkk, (2015) menyatakan bahwa ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid dan tanin yang terkandung dalam ekstrak etanol daun sirih merah dengan nilai IC50 sebesar 47,45 ppm termasuk ke dalam golongan antioksidan yang sangat kuat. Penelitian lain yang dilakukan tentang ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) efektif menurunkan kadar glukosa darah pada dosis 0.078 g/ 20 g BB (Afsari dkk., 2016). Penelitian yang dilakukan oleh (Dewi dkk., 2015) juga menyebutkan bahwa pada dosis 100

mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian terdahulu tentang histopatologi pankreas pada ekstrak etanol daun jambu air pada dosis 300 mg/kg BB efektif dalam meregenerasi sel β pankreas dengan nilai rata-rata kerusakan 1,33 (Tandi dkk., 2017). Ekstrak etanol daun nangka pada dosis 400 mg/kg BB efektif dalam meregenerasi sel β pankreas dengan nilai rata-rata kerusakan 0,8 (Tandi dkk., 2018). Ekstrak etanol daun kenikir pada dosis 200 mg/kg BB efektif dalam meregenerasi sel β pankreas dengan nilai rata-rata kerusakan 0,33 (Tandi dkk., 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka perlu dilakukan penelitian tentang potensi ekstrak daun sirih merah terhadap regenerasi sel β pankreas dengan melihat gambaran histopatologi pada tikus putih jantan.

METODE PENELITIAN

Alat

Batang pengaduk *(Pyrex)*, bejana maserasi, botol larutan stok, corong *(Pyrex)*, cawan porselin, erlenmeyer *(Schoot duran)*, gelas kimia *(Schoot duran)*, gelas ukur *(Pyrex)*, gunting bedah *(Smics)*, kandang hewan, mortir dan stamper, mikroskop olympus CX-21, mikrotom, pipet tetes, pisau bedah *(Smics)*, rotavapor *(Heidolph)*, sonde oral *(One Med Health care)*, spoit 3 mL *(One Med Health care)*, tabung reaksi *(Pyrex)*, tabung vacum 3 mL (*vacutainer* EDTA), tempat air minum dan makan tikus, timbangan analitik (*Ohaus*), timbangan gram kasar dan *Waterbath (Denville).*

Bahan

Air suling, asam klorida, besi (III), klorida *Citrate-buffer saline,* daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav), dragendrof LP, etanol 96%, glibenklamid, Liebermann-Burchard,serbuk magnesium, Na CMC, natrium hidroksida, natrium klorida, streptozotocin dan pakan standar.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah

Pembuatan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) dibuat dengan metode maserasi. Serbuk simplisia daun sirih merah sebanyak 1.000 gram dimasukkan ke dalam bejana maserasi menggunakan 3 bejana maserasi, serbuk kemudian dilarutkan dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2,5 liter tiap bejana hingga seluruh simplisia terendam (± 2,5 cm dari batas atas simplisia). Maserasi dilakukan selama 3 hari dalam ruangan yang terlindung dari cahaya matahari dan sesekali dilakukan pengadukan untuk mencegah terjadinya kejenuhan. Ekstrak yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring kemudian diperoleh filtrat dan

residu, filtrat dipekatkan menggunakan rotavapor (suhu 40^{o}C-60^{o}C) dan diuapkan di *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav).

Pembuatan larutan Koloidal Na CMC 0,5%

Natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) ditimbang sebanyak 0,5 gram ditaburkan dalam lumpang yang berisi 10 ml aquades yang telah dipanaskan, didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh massa yang transparan, lalu dicampur sampai homogen. Larutan Na CMC dipindahkan ke dalam labu ukur 100 ml. Volumenya dicukupkan dengan aquades hingga 100 ml (Tandi dkk, 2018).

Pembuatan Suspensi Glibenklamid 0,45 mg/kg BB

Dosis glibenklamid pada manusia dewasa adalah 5 mg perhari, jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018 maka dosis glibenklamid untuk tikus adalah 0,45 mg/kg BB. Ditimbang serbuk tablet glibenklamid yang setara dengan 3,6 mg kemudian disuspensi dalam Na CMC 0,5% hingga 25 ml kemudian dikocok hingga homogen.

Pembuatan Bahan Uji

Ekstrak etanol daun sirih merah ditimbang untuk membuat suspensi uji dengan masing-masing 1,2 gram (dosis 150 mg/kg BB), 2,0 gram (250 mg/kg BB) dan 2,8 gram (350 mg/kg BB). Selanjutnya pada masing-masing ekstrak ditambahkan suspensi Na CMC 0,5% dicukupkan hingga 25 ml kemudian dikocok hingga homogen.

Pembuatan Larutan Induksi Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) ditimbang sebanyak 0,32 gram, lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffer saline* dengan pH 4,5 sampai 100 ml, diberikan untuk keseluruhan tikus yang digunakan pada penelitan lalu diinduksikan pada tikus dengan cara melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yang digunakan yaitu 40 mg/kg BB (Tandi dkk, 2018).

Analisis Data

Data hasil pemeriksaan mikroskopis yang diperoleh berupa data skoring tingkat kerusakan pankreas tikus putih jantan. Selanjutnya dianalisis menggunakan uji nonparametrik *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan nilai $p<0,05$ dipilih sebagai tingkat signifikansinya. Jika terdapat perbedaan yang signifikan, maka dilakukan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan yang bermakna setiap kelompok. Pengolahan data dilakukan dengan

menggunakan program *software* SPSS 23.

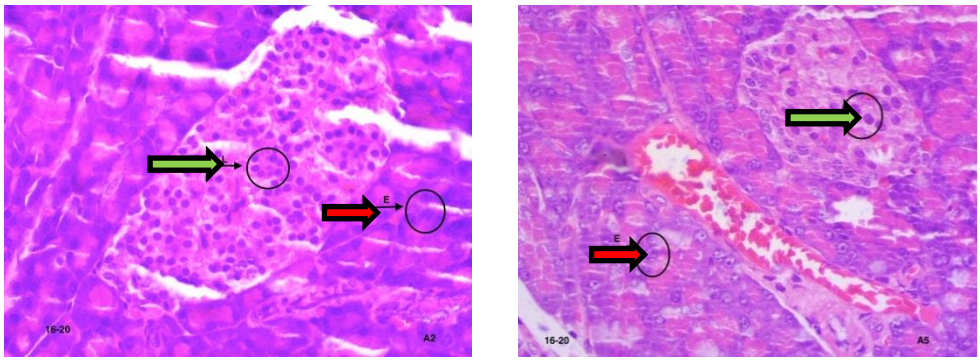
Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstraksi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)

No	Senyawa Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil	
			Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah	Ket
1	Alkaloid	Dragendorf	Terbentuk endapan warna merah bata	(+)
2	Flavonoid	Magnesium + HCl pekat	Terjadi perubahan warna merah ungu	(+)
3	Saponin	Dikocok + HCl 2N	Adanya busa setinggi ± 1 cm dan tetap stabil selama 5 menit setelah dilakukan pengocokkan yang kuat	(+)
4	Tanin	NaCl + $FeCl_3$	Terbentuk Warna biru hitam	(+)

Keterangan : (+) : Mengandung senyawa yang diuji

a. Gambaran Histologi Pankreas Tikus dengan Pewarnaan HE

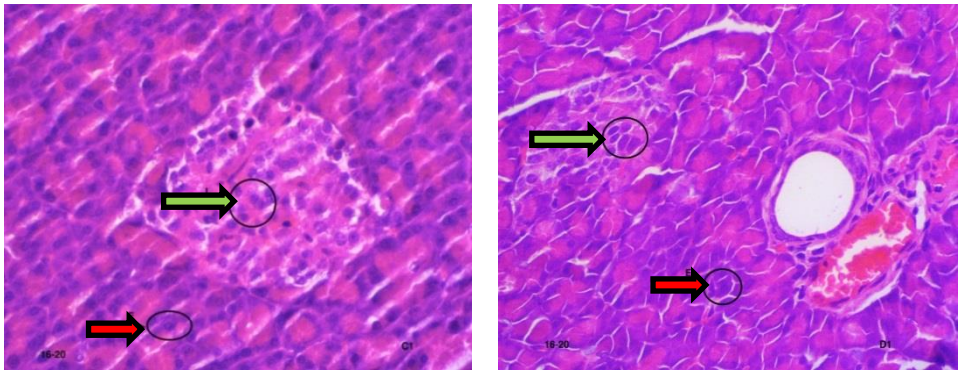


Gambar 1. Histopatologi sel β pankreas tikus putih jantan pembesaran 400X dengan pewarnaan H&E skor 0 (normal)

Keterangan:

Sel Eksokrin : Tidak ada perubahan
Sel Langerhans : Tidak ada perubahan

Skor nol (0) terlihat pada gambar sel eksokrin tidak mengalami perubahan pada sel dan sel terlihat dalam bentuk normal serta Tidak mengalami degeneratif, inflamasi maupun nekrotik seperti lisis, apoptosis dan piknotis.



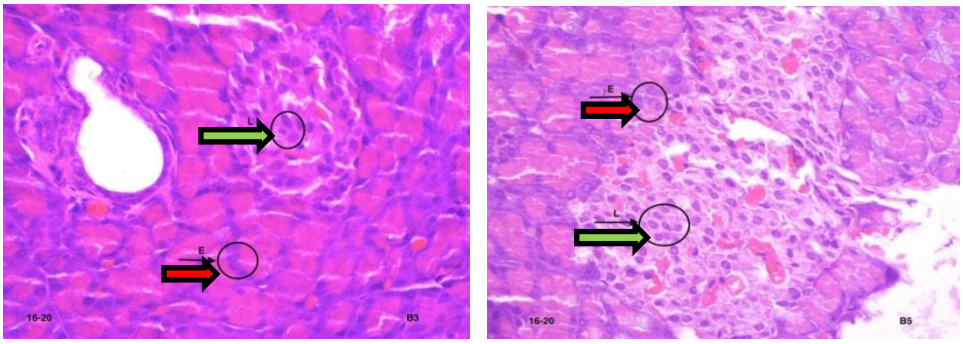
Gambar 2. Histopatologi sel β pankreas tikus putih jantan pembesaran 400X dengan pewarnaan H&E skor 1 (Kerusakan ringan)

Keterangan:

➡ Sel Eksokrin : Mengalami degeneratif

➡ Sel Langerhans : Mengalami degeneratif

Skor 1 terjadi kerusakan ringan (<25%) terlihat pada gambar sel eksokrin mengalami degeneratif yaitu dimana terlihat perubahan keadaan secara fisika. Sedangkan pada sel langerhans mengalami hal yang serupa dimana mengalami degeneratif dan terlihat perubahan pada sel. Tampak keteraturan sesama sel dengan bentuk dan ukuran yang seragam pada inti sel.



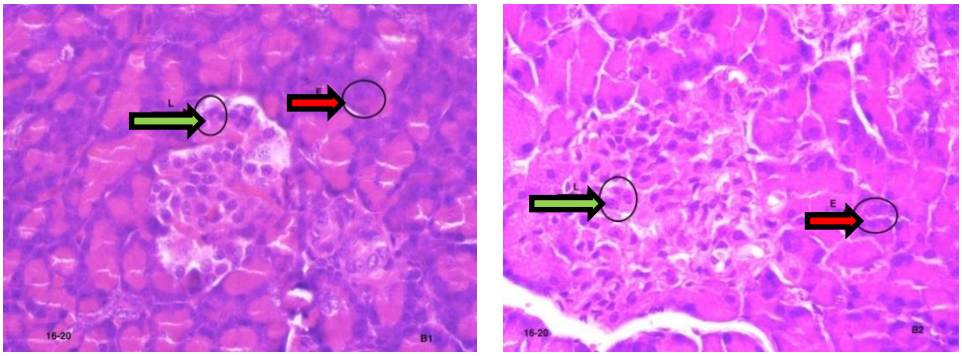
Gambar 3. Histopatologi sel β pankreas tikus putih jantan pembesaran 400X dengan pewarnaan H&E skor 2 (Kerusakan sedang)

Keterangan:

➡ Sel Eksokrin : Terjadi apoptosis dan piknotis

➡ Sel Langerhans : Terjadi apoptosis

Skor dua (2) terjadi kerusakan sedang dengan range kerusakan 25-50%. Terlihat dimana sel eksokrin mengalami piknotis dan terjadi kerusakan pada inti sel yang mengalami penyusutan. Sedangkan pada sel langerhans terjadi apoptosis dimana terlihat sel-sel mengalami perubahan ukuran dan bentuk yang menunjukan kerusakan sel yang mengalami kematian yang terprogram atau direncanakan.



Gambar 4. Histopatologi sel β pankreas tikus putih jantan pembesaran 400X dengan pewarnaan H&E skor 3 (Kerusakan berat)

Keterangan:

Sel Eksokrin : Mengalami nekrotik seperti lisis dan apotosis meningkat

Sel Langerhans : Mengalami nekrotik seperti lisis dan apotosis meningkat

Skor tiga (3) terjadi kerusakan berat dengan range kerusakan >50% dimana terlihat sel eksokrin dan sel langerhans mengalami nekrotik yaitu proses kematian sel secara serta mengalami proses apoptosis yang meningkat dimana terlihat sel-sel mengalami perubahan bentuk dan ukuran. sel eksokrin dan langerhans terlihat juga mengalami lisis dimana terjadi kerusakan pada membran sel sehingga organel pada sel keluar.

Tabel 2. Skoring Tingkat Kerusakan Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan

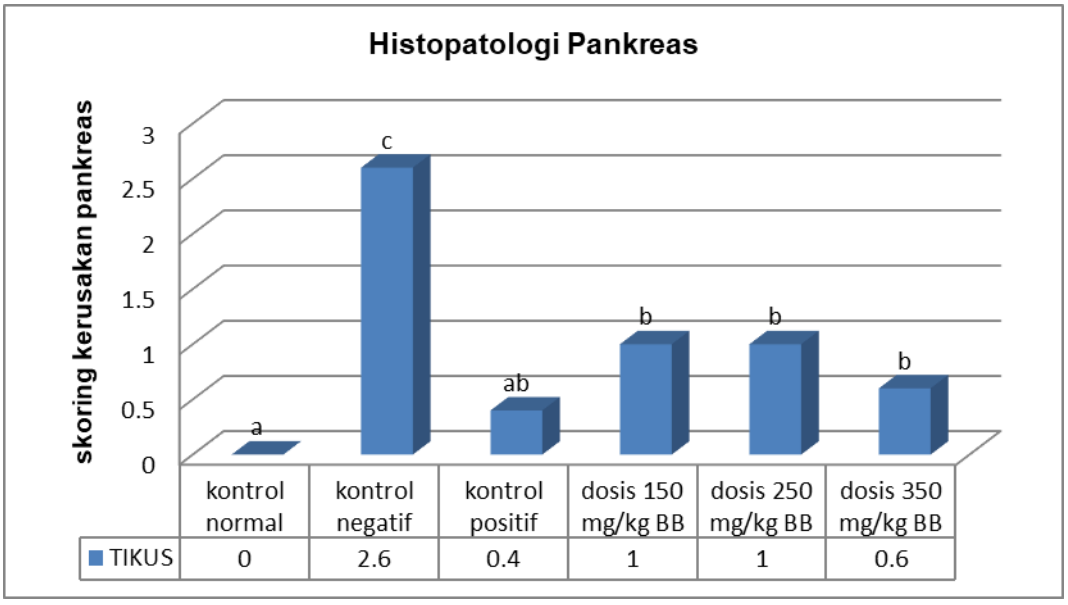
Kelompok Perlakuan	Tikus	Skoring Kerusakan				
		0	1	2	3	4
Kontrol Normal	1	0	-	-	-	-
	2	0	-	-	-	-
	3	0	-	-	-	-
	4	0	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-
Rata-Rata ± SD		0 ± 0				
Kontrol Negatif	1	-	-	-	3	-
	2	-	-	-	3	-
	3	-	-	2	-	-
	4	-	-	-	3	-
	5	-	-	2	-	-
Rata-Rata ± SD		2,6 ± 0,54				
Kontrol Positif	1	-	1	-	-	-
	2	-	1	-	-	-
	3	0	-	-	-	-
	4	0	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-
Rata-Rata ± SD		0,4 ± 0,54				
Dosis 150 mg/Kg BB	1	-	1	-	-	-
	2	-	1	-	-	-
	3	-	1	-	-	-
	4	-	1	-	-	-
	5	-	1	-	-	-
Rata-Rata ± SD		1 ± 0				

Dosis 250 mg/Kg BB	1	-	1	-	-	-
	2	-	1	-	-	-
	3	-	1	-	-	-
	4	-	1	-	-	-
	5	-	1	-	-	-
Rata-rata ± SD			1 ± 0			
Dosis 350 mg/ Kg BB	1	0	-	-	-	-
	2	-	1	-	-	-
	3	0	-	-	-	-
	4	-	1	-	-	-
	5	-	1	-	-	-
Rata-Rata ± SD			0,6 ± 0,54			

Sumber : Data Primer 2020

Keterangan Skor Kerusakan Pankreas:

Skor 0		Tidak ada sel radang/normal (0%)
Skor 1		Normal/degeneratif kerusakan ringan (<25%)
Skor 2	:	Degeneratif/apoptosis/piknotis kerusakan sedang (25%-50%)
Skor 3		Lisis/atropi/apoptosis kerusakan berat (>50%)



Gambar 5. Profil histopatologi pankreas tikus putih jantan

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan tanaman sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav), bagian yang digunakan sebagai sampel penelitian adalah daunnya. Daun Sirih merah diekstraksi

dengan menggunakan metode maserasi. Alasan penggunaan metode maserasi karena pelaksanaannya sederhana dan menghindari kemungkinan terjadinya penguraian zat aktif yang terkandung di dalam sampel akibat pengaruh suhu dan senyawa yang tidak tahan pemanasan (termolabil) (Afrianti dkk., 2017).

Berdasarkan hasil penapisan fitokimia ekstrak daun sirih merah positif mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin (Afsari dkk., 2016). Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar pada pengujian potensi ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) terhadap perbaikan kerusakan dengan melihat gambaran histopatologi pankreas. Hewan uji diberikan streptozotocin 40 mg/kg BB dengan cara diinduksi dengan tujuan agar dapat mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas, streptozotocin bekerja dengan cara membentuk radikal sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein dan DNA, yang mengakibatkan terjadinya gangguan produksi insulin oleh sel β pankreas tersebut (Dinullah dkk., 2017). Setelah diberi perlakuan pada masing-masing kelompok tikus kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke 28.

Berdasarkan hasil uji Non parametrik *Kruskal Wallis* pada semua kelompok, diperoleh nilai probabilitas skoring kerusakan pankreas tikus adalah 0,00 ($p<0,05$). Hasil ini menunjukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada skoring histopatologi pankreas tikus setelah pemberian perlakuan pada semua kelompok. Untuk mengetahui lebih jelas letak perbedaan yang signifikan diantara kelompok uji, maka dilakukan analisis menggunakan uji *Mann Whitney*.

Hasil analisis uji *Mann Whitney* skoring pengamatan kerusakan pankreas tikus menunjukan bahwa kelompok dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($P<0,05$) yang menyatakan bahwa ketiga dosis tersebut memiliki tingkat kerusakan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal ini dikarenakan pada tiga kelompok dosis mendapatkan terapi farmakologi dari zat aktif tanaman yang mampu meregenerasi sel beta pankreas. Hal ini menyatakan kelompok dosis 150 mg/kg

BB, 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB memiliki potensi dalam meregenerasi sel beta pankreas. Pada dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol normal yang menandakan bahwa dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB belum mencapai keadaan normal. Pada dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol positif. Perbaikan pulau langerhans yang diikuti terjadinya regenerasi pada pulau langerhans disebabkan karena adanya kandungan senyawa bioaktif yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Senyawa bioaktif dapat bertindak sebagai antioksidan, antioksidan merupakan senyawa yang diketahui dapat menghambat atau mencegah oksidasi substrat dengan cara membersihkan (*scavenger*) atau memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Dalam pengertian kimia senyawa-senyawa antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (*electron donor*) atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi, dengan mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan juga merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif (Dinullah dkk., 2017).

Berdasarkan hasil preparat histopatologi pankreas tikus putih jantan dan uji statistik yang dilakukan, maka diketahui ekstrak etanol daun sirih merah pada variasi dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB, memiliki potensi dalam meregenerasi sel β pankreas tetapi perbaikannya belum mencapai keadaan normal dan pada dosis 350 mg/kg BB merupakan dosis yang cukup baik yang berpotensi dalam meregenerasi sel β pankreas.

Dari hasil perbandingan dengan penelitian terdahulu tentang histopatologi pankreas, hasil ekstrak etanol daun jambu air pada dosis 300 mg/kg BB efektif dalam meregenerasi sel β pankreas dengan nilai rerata kerusakan 1,33 (Tandi dkk., 2017). Penelitian ekstrak etanol daun nangka dosis 400 mg/kg BB memberikan efek dalam meregenerasi sel β pankreas dengan nilai rerata kerusakan 0,8 (Tandi dkk., 2017). Jika dibandingkan dengan penelitian yang kami lakukan yaitu ekstrak etanol daun sirih merah dengan dosis 350 mg/kg BB dengan nilai rerata kerusakan 0,6 lebih baik dari pada penelitian terdahulu karena mempunyai selisih nilai kerusakan sebesar 0,73 dengan ekstrak etanol daun jambu air dan selisih nilai

kerusakan sebesar 0,2 dengan ekstrak etanol daun nangka. Hal ini disebabkan karena daun sirih merah merupakan tanaman perdu yang mempunyai kadar metabolit sekunder yang lebih banyak, sedangkan tanaman daun jambu air dan tanaman daun nangka termasuk tumbuhan pepohonan tingkat tinggi yang mana mempunyai kandungan metabolit sekunder yang lebih sedikit dibanding tanaman perdu (Tria dkk., 2018)

Hasil perbandingan ekstrak etanol daun kenikir dengan dosis 200 mg/kg BB efektif dalam meregenerasi sel β pankreas dengan nilai rerata kerusakan 0,33 (Tandi dkk, 2017). Jika dibandingkan dengan penelitian ekstrak etanol daun sirih merah dengan dosis 350 mg/kg BB dengan nilai rerata kerusakan 0,6 tidak lebih baik dari penelitian terdahulu. Karena mempunyai selisih nilai kerusakan sebesar 0,27 dengan ekstrak daun kenikir. Hal ini disebabkan karena daun kenikir mempunyai kandungan senyawa metabolit sekunder yang lebih banyak dibanding dengan daun sirih merah, tingkat kerusakan dan kandungan alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin yang berbeda-beda pada setiap tanaman sehingga menghasilkan dosis efektif yang mencapai sel target berbeda-beda dalam meregenerasi sel β pankreas (Tandi dkk., 2017).

Ekstrak etanol daun sirih merah dapat memberikan perbaikan pada sel β pankreas disebabkan karena adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Hal ini sesuai dengan hasil uji penapisan fitokimia. Senyawa yang terkandung di dalam ekstrak etanol daun sirih merah yang berperan sebagai antioksidan yang mampu mengurangi stress oksidatif dengan cara mencegah terjadinya rantai pengubahan superoksida menjadi hydrogen superoksida dengan mendonorkan atom hydrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Tandi dkk, 2018). Saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat transport glukosa didalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel β pankreas (Hikmah dkk., 2016). Tanin mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Tanin juga berfungsi sebagai astringent atau pengkelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan (Prameswari & Widjanarko., 2014). Alkaloid dapat menurunkan glukogenesis sehingga kadar glukosa

dalam tubuh dan kebutuhan insulin menurun (Arjadi dan Mustofa., 2017).

Simpulan

1. Ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin.
2. Ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada variasi dosis 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB memberikan potensi terhadap regenerasi sel β pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.
3. Ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) dosis 350 mg/kg BB merupakan dosis yang cukup baik yang berpotensi dalam meregenerasi sel β pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji kuantitatif dan uji ada tidaknya potensi toksisitas yang terdapat pada ekstrak etanol daun sirih merah.
2. Ekstrak etanol daun sirih merah diharapkan dapat dijadikan sebagai modalitas terapi pada penderita diabetes melitus, namun masih memerlukan penelitian dengan rangkaian penelitian yang lebih baik dan waktu yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

Adawiyah, R., Maimunah, S., Rosawanti, P. (2019). 'Keanekaragaman Tumbuhan Potensi Obat Tradisional di Hutan Karangas Pasir Putih KHDTK UM Palangkaraya', *Published by Talenta Publisher Universitas Sumatra Utara.*

Afrianti, R., Ramadheni, P. dan Irsanti, P. M. (2017). 'Uji Aktivitas Estrogenik Ekstrak Etanol Jintan Hitam *(Nigella sativa* L.) Terhadap Perkembangan Uterus Tikus Putih Betina', 7(1).

Afsari, R., Kusmiayati., dan Merta, I. W. (2016) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*)', *Jurnal Biologis Tropis*, 16(1), pp. 49-55.

Arjadi, F. dan Mustofa (2017). 'Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih diabetes', *Jurnal Ilmiah Biogenesis.* 5(1), pp. 27-33.

Dewi, Y. F., Anthara, M. S. dan Dharmayudha, A. A. G. O. (2015). 'Efektivitas Ekstrak Daun Sirih Merah *(Piper crocatum)* Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Tikus Putih Jantan *(Rattus norvegicus)* Yang Di induksi Aloksan'. *Jurnal Buletin Veteriner Udayana*. 6(1), pp. 73-79.

Dinullah, L. S., Salim, M. N. dan Hamdani (2017). 'Pengaruh Ekstrak Daun Jamblang (*Sygyzium cumini*) Terhadap

Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin', 01(4). pp. 678-686.

Hikmah, N., Yuliet., Khaerati, K. (2016). 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan'. *Journal of Pharmacy*, 2(1), pp. 24-30.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2018). Hasil Utama Riskesdas 2018.

Prasmewari, O. M. dan Widjanarko, S. B. (2014) 'Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus', *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, II(2), pp. 16–27.

Putra, I. W. D. P., Dharmayudha, A. A. G. O. dan Sudimartini, L. M. (2016). 'Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa olefera* L.) di Bali', *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*, 5(5), pp. 464-473.

Rini. A. S. (2019). 'Isolasi Dan Identifikasi Fungi Endofit Tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Riuz & Pav) Serta Pemanfaatannya Sebagai Buku Ilmiah Populer'. Fakultas Keguruaan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember.

Siagian, K. D., Lantang, D., Dirgantara, S. dan Simaremare, E. S. (2018). 'Uji Aktivitas Antifungi Anggur Laut (*Caulerpa* sp.) Asal Pulau Ambai Seriu Terhadap Fungi *Candida krusei* dan *Candida albicans. Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(01), pp. 16-25.

Tandi, J. (2017) '*Buku Ajar Farmasi Klinik II'*. palu: STIFA Pelita Mas Palu.

Tandi, J. (2018) '*Analisis Daun Gedi Merah (Abelmoschus manihot (L.) medik) Sebagai Obat Diabetes Melitus'*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.

Tandi, J., Muthiah, HZ., Yuliet dan Yusriadi (2016) 'Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Molandialdehid, 8-Hidroksi-Dioksiguanosin, Insulin Tikus Diabetes'. *Journal Trop Pharmacy Chemistry*. 3(4). pp. 264-276.

Tandi, J., Rizky, M., Mariani, dan Alan, F. (2017) 'Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1(8), pp. 384-396.

Tandi, J., Niluh Puspita D, Andi S. Afifah, Y. and Farmasi, J. (2018) 'Efek Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (Syzigium Aqueum(Burm.F.) Alston) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih', *Farmakologika Farmasi*, XV(1).

Tandi, J., Nurfadliawati., Nasrah A,S dan Yunlis S,K. (2019) 'Efek ekstrak etanol kulit batang ketapang terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan', *Farmakologika Jurnal Farmasi*, XVI(1).

Tandi, J., Ardi, K. dan Niluh P D. (2018). 'Uji Ekstrak Etanol Daun Ceremai Terhadap Penurunan Kadar Kolestrol Total Tikus Putih Jantan'. *Jurnal Farmakologika Farmasi*. 15(2). pp. 1-9.

Tandi, J., Danthy, R., Purwaningsih dan Kuncoro, H. (2019). 'Effect of Ethanol Extract from Purple Eggplant Skin (*Solanum melongena* L.) on Blood Glucose Levels and Pancreatic β Cells Regeneration on White Rats Male Hypercholesterolemia-Diabetic,' *Journal of Pharmacy and Technology,* 12(6), pp. 2936-2942.

Tandi, J. Moh Ikbal., Andi A, M. (2018). Uji Ekstrak Etanol Daun Nangka Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Farmakologi Farmasi*. 15(2). pp.106-113.

Tandi, J., Kresto R., Valen R., (2019). 'Uji Aktivitas Fraksi Buah Naga Merah Terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin'. *Jurnal Farmakologika Farmasi*. 16(1). pp. 35-47.

Tandi, J., Yunlis S. K. dan Mirawati. (2018). 'Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Daun Jeruk Bali Dan Daun Gedi Merah Pada Tikus Diinduksi Streptozotocin'. *Jurnal Farmakologi Farmasi*. 15(2). pp. 142-150.

Tandi, J., Jong, A., Clarestra, Gusti, A., Irwan. (2017). 'Efect Of Extract Of Kenikir (*Cosmos Caudatus* Kunth.) Leaves To The Decrease In Blood Glucose, Cholestrol And Toward Histopatology Pancreas Description In Male With Rats (*Rattus Norvegicus*) Hypercholestrolomia. *Journal Trop Pharmachy*. 01(01).

Tandi, J., Palinggi, I. Y., Rammang, S. T. dan Handayani, T. W. (2019). 'Uji Efektivitas Antihiperglikemia Daun Kelor (Moringa Oleifera Lam.) Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegius*) Yang diinduksi Streptozotocin'. *Jurnal Jamu Indonesia*. 4(2): 63-73

Tandi, J., Sutrisna, I. N. E., Pratiwi, M. dan Handayani, T. W. (2020). 'Potential Test of Nephropathy *Sonchus arvensis* L. Leaves on Male Rats (Rattus norvegicus) Diabetes Mellitus', *Jurnal Pharmacognocy*, 12(5), pp. 1-6.

Tonahi, J. M. M., Nuryanti, S. dan Suherman. (2015). ' Antioksidan Dari Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)'. *Jurnal Akademika Kimia*, 3(3), pp. 158-164.

Tria, G., Nurhamidah., Amir, H. (2018). 'Potensi Ekstrak Metabolit Sekunder *Eugenia uniflora* L. Sebagai Bahan Pengawet Tahu'. *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia,* 2(1), pp. 39-45.