

# Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Putih Penderita Diabetes Melitus

(TOXICITY OF RED BETEL EXTRACT IN DIABETIC WHITE RAT)

Anak Agung Sagung Kendran<sup>1</sup>, Ketut Tono Pasek Gelgel<sup>2</sup>, Ni Wayan Linda Pertiwi<sup>2</sup>,  
Made Suma Anthara<sup>3</sup>, Anak Agung Gde Oka Dharmayuda<sup>4</sup>, Luh Dewi Anggreni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab Patologi Klinik Veteriner, <sup>2</sup>Laboratorium Mikrobiologi Veteriner, <sup>3</sup>Laboratorium Farmakologi Veteriner, <sup>4</sup>Laboratorium Radiologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana  
Jln. Sudirman, Denpasar, Bali  
Telp. (0361) 223781, Email : sagungkendran@yahoo.co.id

## ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) pada tikus putih penderita *diabetes melitus* dilihat dari aktivitas *alanin transaminase* (ALT) dan *aspartate transaminase* (AST). Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih jantan, dibagi secara acak menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu P1: tikus sehat yang hanya diberikan aquades; P2: tikus yang diberikan aloksan 120 mg/kg bb; P3: tikus yang diberikan aloksan 120 mg/kg bb dan ekstrak daun sirih merah 50 mg/kg bb; P4: tikus yang diberikan aloksan 120 mg/kg bb dan ekstrak daun sirih merah 100 mg/kg bb; dan P5: tikus yang diberikan aloksan 120 mg/kg bb dan suspensi glibenclamide 1mg/kg bb. Pengukuran aktivitas ALT dan AST menggunakan *Reflovet plus machine*. Analisis data menggunakan analisis sidik ragam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih merah tidak berpengaruh ( $P>0,05$ ) terhadap aktivitas ALT dan AST tikus putih yang menderita DM. Simpulan yang dapat ditarik bahwa ekstrak daun sirih merah dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan *diabetes mellitus*, karena sifatnya yang tidak toksik.

Kata-kata kunci : daun sirih merah, *diabetes mellitus*, aktivitas ALT, AST

## ABSTRACT

The aim of this research was to study the toxicity of red betel (*Piper crocatum*) extract in diabetic white rat based on ALT and AST activities. This research used 20 male white rats, which randomly divided into five groups, P1: given only aqua; P2: given alloxan 120mg/kg bw; P3: given alloxan 120 mg/kg bw and red betel leaf extract 50 mg/kg bw; P4: given alloxan 120 mg/kg bw and red betel leaf extract 100 mg/kg bw; P5: given alloxan 120 mg/kg bw and glibenclamide suspension 1 mg/kg bw. ALT and AST activities were measured by using reflovet plus Machine. The collected data were analyzed by using analysis of covariance. The result showed no significant effect ( $P>0.05$ ) was observed on giving red betel leaf extract in diabetic white rat for ALT and AST activities. It can be concluded that red betel leaf extract is potential for diabetic treatment in white rat and it is not toxic for the rat's ALT and AST activities.

Key words: Red betel leaf, diabetes mellitus, ALT and AST activity.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu kelainan metabolisme karbohidrat yang disebabkan oleh terjadinya kerusakan pada sel-sel  $\beta$  pulau langerhans dalam kelenjar pankreas, sehingga hormon insulin disekresikan dalam jumlah yang sedikit, atau tidak sama sekali (Versby, 1994). Diabetes melitus juga dapat

disebabkan oleh terjadinya penurunan sensitifitas reseptor hormon insulin pada sel target (Bierman, 1985). Diabetes melitus termasuk penyakit degeneratif kronis yang tidak menular. Tercatat pada tahun 2000, Indonesia menduduki peringkat keempat dunia dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 8,4 juta jiwa dan diperkirakan terus bertambah hingga mencapai angka 21,3 juta jiwa di tahun 2030.

Secara umum, hampir 80% prevalensi diabetes melitus adalah diabetes melitus tipe 2 (Depkes, 2009). Diabetes melitus seringkali menimbulkan komplikasi pada berbagai organ tubuh jika tidak ditangani dengan tepat. Hal ini berkaitan dengan kadar gula darah yang tinggi dalam jangka waktu lama, sehingga berakibat rusaknya pembuluh darah, saraf, dan struktur internal lainnya (Clark dan Ferry, 1999).

Sampai saat ini, belum ada obat yang dapat menyembuhkan diabetes secara sempurna. Prinsip penanganan diabetes adalah dengan tetap menjaga kadar gula darah dalam batas normal sehingga mampu menghindari timbulnya komplikasi ke seluruh organ tubuh. Untuk itu, penderita diabetes wajib mengkonsumsi obat-obatan antidiabetik selama hidupnya. Sampai pada suatu ketika, obat-obatan tersebut tidak mampu lagi memberikan efek yang diharapkan, maka penggunaannya akan digantikan dengan obat injeksi seperti insulin. Penggunaan obat injeksi secara terus menerus dalam jangka waktu yang tidak terbatas tentunya akan mengurangi kenyamanan hidup penderita. Maka dari itulah, diperlukan suatu pengobatan alternatif yang bisa menjaga kestabilan kondisi penderita diabetes tanpa mengurangi kenyamanan penderita itu sendiri.

Pengobatan alternatif yang banyak beredar di masyarakat adalah penggunaan obat-obat herbal. Bukti-bukti empiris dan dukungan ilmiah yang semakin banyak menyebabkan obat herbal semakin populer di kalangan masyarakat dunia (Farnsworth, 1996).

Daun sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan salah satu obat herbal yang secara empiris dapat mengobati diabetes melitus. Secara fitokimia sirih merah mengandung alkaloid, flavonoid, tannin dan saponin serta peptida (Ivorra, *et al.*, 1989, Arambewela, 2005). Senyawa aktif alkaloid dan flavonoid memiliki aktivitas hipoglikemik atau penurun kadar glukosa darah (Sang, 2000) dan dapat menurunkan tekanan darah (Duarte, 2001). Tanin dan saponin dapat berfungsi sebagai antimikroba untuk bakteri dan virus (Akiyana, *et al.*, 2001, Yulia, 2011). Sementara peptida sebagai anti oksida (Agil, *et al.*, 2006, Chen, *et al.*, 1996).

Salah satu syarat agar suatu calon obat dapat dipakai dalam praktek kedokteran dan pelayanan kesehatan formal (fitofarmaka) adalah jika bahan baku tersebut terbukti aman dan memberikan manfaat klinik. Untuk

membuktikan keamanan dan manfaat ini, maka telah dikembangkan perangkat pengujian secara ilmiah yang mencakup : (1) Uji farmakologi (pembuktian efek atau pengaruh obat), (2) Uji toksikologi (pembuktian syarat keamanan obat secara formal), dan (3) Uji klinik (manfaat pencegahan dan penyembuhan penyakit atau gejala penyakit). Pengujian bahan obat dimaksud agar obat-obat yang dipakai dalam praktek klinik pada manusia dapat dipertanggungjawabkan khasiat, manfaat, serta keamanannya secara ilmiah.

Uji toksisitas digunakan untuk mengetahui tingkat keamanan obat bagi tubuh. Uji toksisitas ada 2 yaitu uji toksisitas akut dan uji toksisitas kronis. Uji toksisitas akut sangat penting untuk mengukur dan mengevaluasi karakteristik toksik dari suatu bahan kimia. Uji ini dapat menyediakan informasi tentang bahaya kesehatan manusia yang berasal dari bahan kimia yang terpapar dalam tubuh pada waktu pendek melalui jalur oral. Sementara uji toksisitas kronis dilakukan untuk mengetahui efek jangka panjang obat. Parameter yang sering digunakan adalah adanya perubahan pada hati dan ginjal baik secara struktural maupun fungsional. Hati sebagai organ metabolisme utama yang sering mengalami kerusakan karena obat itu sendiri. Sementara itu, ginjal merupakan organ ekskresi utama yang sangat penting untuk mengeluarkan sisa-sisa metabolisme tubuh, seperti zat-zat toksik yang masuk ke dalam tubuh baik sengaja maupun tidak termasuk obat (Meyes, *et al.*, 1991).

Tes yang sering digunakan untuk mengetahui adanya keusakan pada sel hati adalah AST (*aspartate transaminase*), yang di Indonesia lebih sering disebut sebagai SGOT (*serum glutamic-oxaloacetic transaminase*), dan ALT (*alanine transaminase*) yang biasanya di Indonesia disebut sebagai SGPT (*serum glutamic-pyruvic transaminase*) (Widmann, 1995).

Berdasarkan uraian tersebut, maka tujuan penelitian adalah untuk mengetahui keamanan penggunaan ekstrak daun sirih merah, sehingga penggunaannya dapat lebih dipertanggungjawabkan.

## METODE PENELITIAN

Materi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*)

jenis *Sprague dawley* berumur tiga bulan sebanyak 20 ekor dengan bobot badan berkisar antara 190-210 gram. Hewan coba diambil secara acak dan dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan dengan masing-masing empat ulangan. Tikus dipelihara dalam kandang yang beralaskan sekam, diberi pakan dan minum secara *ad libitum*. Perlakuan 1 adalah tikus sehat tanpa diberikan perlakuan, hanya diberikan aquadest. Perlakuan 2 adalah tikus putih positif diabetes melitus dengan menyuntikkan aloksan sebanyak 120 mg/kg bb secara intraperitoneal sebagai kontrol negatif. Perlakuan 3 aloksan dan suspensi ekstrak etanol daun sirih merah 2% dengan dosis 50 mg/kg bb, per oral. Perlakuan 4 aloksan dan suspensi ekstrak etanol daun sirih merah 2% dengan dosis 100 mg/kg bb, per oral. Perlakuan 5 aloksan dan suspensi glibenclamide 0,02% dengan dosis 1 mg/kg bb, per oral sebagai kontrol positif.

Pembuatan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Universitas Udayana. Daun sirih merah diiris tipis-tipis dan dikeringkan selama satu minggu dalam proses pengeringannya diletakkan di tempat terbuka dengan sirkulasi udara yang baik dan tidak terkena sinar matahari langsung. Daun sirih merah yang telah kering, sebanyak 100 gram diblender sampai berbentuk serbuk kering. Daun sirih merah yang telah berbentuk serbuk direndam (maserasi) dengan etanol 96% dengan perbandingan 1:10 selama tiga hari, kemudian dilakukan penyaringan dengan kertas saring untuk mendapatkan cairan dari hasil perendaman, selanjutnya hasil penyaringan diuapkan dengan *vacum rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak etanol daun sirih merah. Ekstrak kemudian diuapkan kembali dengan *freeze dryer* untuk memperoleh ekstrak dalam bentuk serbuk (kering). Kemudian ekstrak kering tersebut diambil sebanyak 2 mg dan ditambahkan aquades hingga volumenya mencapai 100 mL dan diperoleh ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 2%.

Pada penelitian ini menggunakan suspensi glibenklamid dengan konsentrasi 0,02%. Sebanyak 5 mg glibenklamid digerus dan ditambahkan aquadest hingga volumenya menjadi 25 mL.

Pemberian aloksan dilakukan pada hari ke-0, sedangkan pemberian suspensi ekstrak daun sirih merah dan suspensi glibenklamid dilakukan mulai hari ke-3 hingga hari ke-30.

Kadar glukosa darah tikus diukur pada hari ke-0 dan ke-3 untuk memastikan tikus mengalami diabetes melitus. Kemudian pengambilan darah dilakukan pada hari ke-31 secara intrakardial sebanyak 3 mL.

Pemeriksaan aktivitas ALT dan AST dilakukan pada hari ke-31. Tikus dianestesi terlebih dahulu menggunakan kloroform untuk memudahkan pengambilan darah. Darah diambil intracardial menggunakan spuit sebanyak 3 mL. Darah dimasukkan ke dalam *vacum tube* yang telah berisi antikoagulan EDTA kemudian digoyang membentuk angka delapan agar antikoagulan tercampur merata. Temperatur dijaga tetap dingin dengan meletakkannya pada termos yang berisi es.

Pemeriksaan ALT dan AST dilakukan dengan *Reflovet plus machine* menggunakan *Reflotron KIT*. Darah diambil menggunakan pipet *reflovet* sebanyak 28,0-30,5 mikroliter, kemudian letakkan pada *stick Reflotron* dan masukkan ke dalam *Reflovet plus machine*. Setelah 124 detik, hasilnya dapat dibaca pada layar yang ditampilkan (Roche, 2004). Data yang diperoleh kemudian ditabulasi dan dianalisis menggunakan sidik ragam (Steel dan Torrie, 1980).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan aktivitas ALT dan AST disajikan pada Tabel 1.

Hasil analisis sidik ragam menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih merah tidak berpengaruh nyata ( $P>0,05$ ) terhadap aktivitas enzim ALT dan AST tikus putih penderita diabetes melitus.

Aktivitas ALT dan AST yang normal untuk tikus putih jantan berkisar antara 40,50+10,26 (30,24-50,76) u/L dan 146,10+37,11 (108,99-183,21) u/L (MFDU, 2006). Aktivitas ALT dan AST tikus putih pada perlakuan 1 adalah 64,575 dan 181,5. Sebagian tikus pada kelompok yang tidak diberi perlakuan (P1) menunjukkan aktivitas ALT yang sedikit meningkat dari kisaran normal. Hal ini kemungkinan terjadi karena enzim ALT, selain diproduksi oleh sel-sel hati, sebagian kecil juga diproduksi oleh jaringan lain seperti otot. Itu sebabnya, jika sel-sel otot mengalami kerusakan, kadar enzim ini pun meningkat. Rusaknya sel-sel otot bisa disebabkan oleh banyak hal, misalnya aktivitas fisik yang berat, luka, atau trauma. Ketika memperoleh perlakuan injeksi intra peritoneal,

Tabel 1. Rata-Rata Hasil Pemeriksaan Aktivitas ALT dan AST Pada Masing-Masing Perlakuan

Perlakuan	ALT (u/L)	AST(u/L)
P1 (aloksan 0+0 mg sirih merah/kg bb)	64,57 + 3,04	181,50 + 8,04
P2(aloksan 120 mg/kgbb+0 mg/kgbb sirih merah)	100,78 + 3,85	128,85 + 2,81
P3(aloksan 120 mg/kgbb+50 mg/kgbb sirih merah)	64,22 + 6,41	136,26 + 4,79
P4(aloksan 120 mg/kgbb+100mg/kgbb sirih merah)	63,55 + 3,64	88,72 + 2,10
P5(aloksan 120 mg/kgbb+1 mg/kgbb glibenklamid)	63,25 + 1,95	97,27 + 5,26

Keterangan : ALT (alamine transaminase); AST (aspartate transaminase)

sel-sel otot pun bisa mengalami sedikit kerusakan dan meningkatkan kadar enzim transaminase ini. Kemungkinan terjadi kerusakan otot pada saat pengambilan darah juga dapat berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas ALT.

Aktivitas ALT (100,78+3,85 u/l) pada tikus yang diinjeksi dengan aloksan 120mg/kg bb (P2) lebih tinggi dari nilai normal. Semua tikus dalam perlakuan ini mengalami peningkatan aktivitas ALT. Sedangkan aktivitas AST sebesar 128,85 + 2,81 u/L masih dalam kisaran nilai normal, hal ini kemungkinan karena enzim AST secara umum kurang spesifik jika dibandingkan dengan ALT. Enzim AST selain diproduksi di hati, juga diproduksi pada jaringan lain terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak. Oleh karena itu, parameter yang lebih spesifik untuk mengindikasikan terjadinya kerusakan pada sel-sel hati adalah dengan melihat aktivitas enzim ALT, karena sebagian besar enzim ini diproduksi di hati (Mayes *et al.*, 1991). Enzim AST cenderung berada dalam keadaan normal karena enzim ini sebagian besar berada di dalam mitokondria sementara ALT berada di dalam sitoplasma. Kemungkinan kerusakan yang terjadi pada tikus baru terbatas pada sitoplasma saja, belum mencapai mitokondria.

Adanya akumulasi metabolit-metabolit dalam tubuh akan menyebabkan terjadinya *oxidative stress*. *Oxidative stress* adalah kondisi gangguan keseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan yang berpotensi menimbulkan kerusakan. Produksi radikal bebas yang tidak seimbang, menyebabkan kerusakan makromolekul termasuk protein, lipid, dan DNA (Atessahin *et al.*, 2005). Perusakan sel oleh radikal bebas reaktif didahului oleh kerusakan membran sel antara lain mengubah fluiditas, struktur dan fungsi membran sel. Adanya ketidakseimbangan

antara produksi radikal bebas (senyawa oksigen reaktif) dengan kemampuan pertukaran antioksidan akan menimbulkan *oxidative stress*, yang dapat menimbulkan kerusakan sel sehingga terjadi peningkatan kadar ALT dan AST (Jawi *et al.*, 2007).

Aloksan sebagai radikal bebas secara selektif merusak sel  $\beta$  pankreas sehingga mengakibatkan terjadinya diabetes mellitus (Drens *et al.*, 2000). Pemberian aloksan mengakibatkan akumulasi radikal bebas pada sel, sedangkan jumlah antioksidan seluler tetap, sehingga kelebihanannya tidak dapat dinetralkan dan berakibat pada kerusakan sel pada jaringan hati. Pemberian aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria sehingga proses oksidasi sel terganggu. Konsentrasi ion kalsium yang tinggi di dalam sitosol mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari kematian sel (Szkudelski, 2001 ; Mcletchie, 2003, Colca *et al.*, 1983).

Tikus yang diberikan ekstrak daun sirih merah dosis 50mg/kg bb (P3) menunjukkan aktivitas ALT dan AST masing-masing sebesar 64,225 dan 136,26. Jika dibandingkan dengan standar normal, peningkatan aktivitas ALT terjadi pada semua tikus pada perlakuan ini. Aktivitas AST meningkat pada sebagian kecil perlakuan. Namun peningkatan aktivitas ALT pada tikus perlakuan 3 hanya berkisar antara 7,64-20,54. Jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan peningkatan aktivitas ALT tikus putih pada perlakuan 2 yang mencapai 99,24. Pada tikus yang diberikan ekstrak daun sirih merah dosis 100mg/kg bb (P4) menunjukkan hasil bahwa 75% tikus mengalami peningkatan aktivitas ALT sedangkan 25% mengalami penurunan. Perbedaan ini terjadi akibat respons individu yang berbeda-beda (farmakogenetik). Menurut Katzung dan Bertum (1997), pemberian dosis dan frekuensi untuk mencapai

kadar obat yang efektif dalam darah dan jaringan bervariasi untuk penderita yang berlainan karena adanya perbedaan individual di dalam distribusi obat serta kecepatan metabolisme dan eliminasi obat. Perbedaan ini ditentukan oleh faktor genetik, faktor non genetik (seperti umur, jenis kelamin, ukuran hati, fungsi hati, ritme *circadian*, suhu tubuh), nutrisi, dan lingkungan.

Transaminase, baik ALT maupun AST termasuk enzim plasma non fungsional dengan tidak melakukan fungsi fisiologi di dalam darah. Kehadiran transaminase dalam plasma pada kadar di atas nilai normal memberi dugaan suatu peningkatan kecepatan kerusakan jaringan. Jaringan hati mengandung lebih banyak ALT daripada AST. Enzim ALT paling banyak ditemukan dalam hati, sehingga untuk mendeteksi penyakit hati, ALT dianggap lebih spesifik dibanding AST. Peningkatan kadar ALT dan AST akan terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah yang disebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan hati secara akut (Mayes *et al.*, 1991).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada peningkatan aktivitas ALT pada hampir semua kelompok. Namun, tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Hati dalam menjalankan fungsinya untuk membuat beberapa produk, termasuk jenis protein yang disebut sebagai enzim. Produk ini dapat keluar dari hati dan masuk ke aliran darah. Kerusakan pada sel hati memungkinkan produk tersebut masuk ke aliran darah dalam tingkat yang lebih tinggi dari batas normal.

Kenaikan aktivitas ALT dan AST hingga 2-4 kali dari nilai normal baru menunjukkan terjadinya kerusakan ringan (MFDU, 2006), sedangkan jika melebihi kadar tersebut, dikategorikan sebagai kerusakan berat. Peningkatan ALT dan AST pada penelitian diatas belum menunjukkan kerusakan ringan ataupun berat karena masih dalam batas nilai normal. Begitupula dengan penurunan aktivitas ALT maupun AST, tidak menunjukkan suatu abnormalitas, karena kedua enzim ini secara normal memang hanya diproduksi di dalam sel-sel hati dan sedikit di jaringan lain termasuk jantung, otot rangka, otak dan ginjal. Keberadaan enzim ini di dalam darah menunjukkan terjadinya kerusakan hati atau jaringan lain (Mayes *et al.*, 1991).

Pada perlakuan dengan pemberian suspensi glibenklamid 1 mg/kg bb (P5) sebagai kontrol positif menunjukkan angka aktivitas ALT dan

AST berturut-turut sebesar 63,25 dan 97,275. Glibenklamid merupakan obat hipoglikemik oral yang dapat merangsang sekresi insulin sehingga sering diberikan untuk penderita *diabetes mellitus* tipe 2. Glibenklamid memiliki efek samping yang relatif rendah, hal ini umum terjadi pada golongan sulfonilurea dan biasanya bersifat ringan dan hilang sendiri setelah obat dihentikan (Hardjasaputra *et al.*, 2002).

Pemberian ekstrak daun sirih merah tidak memberikan pengaruh yang nyata ( $P > 0,05$ ) pada aktivitas ALT dan AST tikus putih penderita *diabetes mellitus*. Jika dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi perlakuan, baik kelompok tikus yang diberikan suspensi glibenklamid maupun yang diberikan ekstrak daun sirih merah, sama-sama menunjukkan aktivitas ALT dan AST dalam kisaran normal. Hal ini mengindikasikan bahwa kemungkinan ekstrak daun sirih merah dapat dijadikan sebagai obat herbal alternatif dalam pengobatan *diabetes mellitus* sebagai pengganti glibenklamid.

Berdasarkan analisis menggunakan metode *Gas Chromatography-Mass Spectrophotometry* (GCMS) dari ekstrak etanol, senyawa dengan kadar yang paling tinggi pada sirih merah adalah *Phenol, 2-methoxy-4-(2-Propenyl)* dengan kadar 41,44%. Tetapi, zat ini belum diketahui fungsi spesifiknya, diperkirakan phenol bersifat sebagai antiseptik. Senyawa phenol dalam sirih merah meliputi alkaloid, flavonoid, polifenolat, dan tannin (Yulia, 2011; Akiyama *et al.*, 2001).

Alkaloid adalah kelompok besar senyawa organik alami dalam hampir semua jenis organisme. Alkaloid memiliki berbagai efek farmakologi yang seperti antikanker, antiinflamasi, dan antimikrob. Flavonoid adalah kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Alkaloid dan flavonoid merupakan senyawa aktif yang telah diteliti memiliki aktivitas hipoglikemik (Ivorra *et al.*, 1989). Flavonoid dapat menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase dalam luteolin (Sang, 2000). Enzim glukosidase merupakan enzim yang juga digunakan untuk mengetahui potensi suatu tumbuhan sebagai antidiabetes secara *in vitro* dengan mekanisme penghambatan.

Polifenol merupakan senyawa fenol yang memiliki gugus hidroksil (-OH). Senyawa polifenol ini adalah antioksidan yang kekuatannya 100 kali lebih efektif dibandingkan vitamin C dan 25 kali lebih efektif dibandingkan vitamin E (Kikuzaki dan Nakatami, 1993). Penderita diabetes membutuhkan antioksidan

dalam pengobatannya, karena kadar gula darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama akan memicu timbulnya reaksi autooksidasi yang mengakibatkan menumpuknya radikal bebas dalam tubuh penderita. Oleh karena itu diperlukan suatu senyawa yang mampu mengikat radikal bebas untuk menekan timbulnya komplikasi (Agil, *et al.*, 2006).

Tanin adalah senyawa fenol yang terdapat luas dalam tumbuhan. Menurut batasannya, tannin dapat bereaksi dengan protein membentuk kapolimer mantap yang tidak larut dalam air. Tanin mampu menyambung silang protein dan membantu membentuk selaput tipis yang melindungi usus, sehingga menghambat absorpsi glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Selain zat-zat tersebut, sirih merah juga mengandung saponin dan minyak atsiri. Saponin merupakan glikosida yang dalam kadar rendah mampu berfungsi sebagai hepatoprotektor, sedangkan minyak atsiri berperan sebagai antiradang dan antiseptik (Julia, 2011; Akiyama *et al.*, 2001).

Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih merah tidak toksik terhadap hati jika dilihat dari aktivitas ALT dan AST. Hal ini terjadi karena sebagian besar kandungan dari daun sirih merah merupakan antioksidan yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk menangkal radikal bebas. Antioksidan sangat besar peranannya dalam memperbaiki kerusakan dalam sel. Antioksidan juga mencegah terjadinya kerusakan pada sel-sel hati akibat pengaruh zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menyumbangkan satu atau lebih elektron kepada radikal bebas, sehingga radikal bebas tersebut dapat diredam. Antioksidan bekerja sebagai inhibitor (penghambat) reaksi oksidasi oleh radikal bebas reaktif yang menjadi salah satu pencetus penyakit-penyakit degeneratif seperti *diabetes mellitus*. Fungsi utama antioksidan digunakan sebagai upaya untuk memperkecil terjadinya proses oksidasi dalam tubuh (Suhartono *et al.*, 2002)

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih merah tidak memengaruhi aktivitas ALT dan AST penderita diabetes mellitus dan ekstrak tersebut bersifat tidak toksik.

### SARAN

Daun sirih merah dapat dipertimbangkan sebagai alternative dalam pengobatan diabetes mellitus. Hal ini terbukti ekstrak daun merah dengan dosis 50 sampai dengan 100 mg/kg berat badan tidak toksik terhadap organ hati. Dengan demikian diharapkan dapat menurunkan jumlah penderita diabetes mellitus.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Rumah Sakit Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, atas bantuan fasilitas pemeriksaan sampel darah. Ucapan yang sama ditujukan kepada Laboratorium Bioteknologi Universitas Udayana atas bantuannya mempersiapkan ekstrak sirih merah. Ucapan terima kasih juga kami tujukan kepada semua pihak yang telah memberikan fasilitas dan bantuan sehingga terselesaikan penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Agil F, Ahmad I, Mehmood Z. 2006. Antioxidant and free radical scavenging properties of twelve traditionally used Indian medical plants. *Turk J Biol* 30: 177-183.
- Akiyama H, Fujii K, Yamasaki O, Iwatsuki T. 2001. Antibacterial action of several tannins against staphylococcus aureus. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 48: 487-491.
- Arambewela LSR. 2005. Antidiabetic activities of aqueous and ethanolic extracts of piper betle leaves in rats. *J of Ethno Pharmacology* 102: 239-245.
- Atessahin AS, Yilmaz I, Karahan I, Pirincci B, Tasdemir. 2005. The Effects of Vitamin E and Selenium on Cypermethrin Induced Oxidative Stress in Rats. *Turkey Journal Veteriner Animal Science* 29 : 385-391.
- Bierman EL. 1985. Diet and Diabetes. *The Am J of Clinical Nutrition* 41: 1113-1116.
- Chen HM, Muramoto K, Yamaguchi F, Nokihara K. 1996. Antioxidant activity of designed peptides based on the antioxidative peptide isolated from digests of soybean protein. *J Agric Food Chem* 44: 2619-2623.
- Clark CM, Perry RC. 1999. Type 2 diabetes and acute macrovascular disease epidemiology and ethiology. *Am Heart J* 135: 330-333.

- Colca JR, Kotagal N, Brooka CL, Lacy PE, Landt M, Daniel Mc. 1983. Aloxan inhibition of  $Ca^{2+}$  and calmodulin dependent protein kinase activity in pancreatic islet. *J Bio Chem* 258: 7260-7263.
- Depkes. 2009. Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Mellitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang. <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/414-tahun-2030-prevalensi-diabetes-mellitus-di-indonesia-mencapai-213-juta-orang.html>. Tanggal Akses 27 Maret 2012.
- Drens G, Kramer C, Dufer M, Drew PK. 2000. Contrasting effects of aloxan on islets and single mouse pancreatic B-cell. *Biochem J* 352: 389-397
- Duarte J. 2001. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive. *British Journal of Pharmacology* 133: 117-124.
- Farnsworth NR. 1996. Biological and phytochemical science. Chicago: *Reheis Chemical Company* 55. 3: 257-259
- Hardjasaputra SL, Budipranoto G, S.U.S, Kamil HI. 2002. DOI (Daftar Obat Indonesia). Edisi 10. Jakarta. Penerbit Grafindian Press.
- Ivorra MD, Paya M, Villar A. 1989 A Review of Natural Product and Plants as Potential Antidiabetic Drugs. *J Ethnopharmacol* 27:243-275.
- Jawi IM, Suprpta DN, Sutirtayasa IWP. 2007. Efek Antioksidan Ekstrak Umbi Jalar Ungu Terhadap Hati Setelah Aktivitas Fisik Maksimal Dengan Melihat Kadar ALT dan AST Pada Darah Mencit. *Dexa Media* 3 (20): 103-106.
- Julia R. 2011. Daya anti mikroba ekstrak dan fraksi daun sirih merah (piper betle lim). *Jurnal Ilmu Dasar* 12(1) : 6-12.
- Katzung, Bertram G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 6, Alih Bahasa: Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran UNSRI. Editor: Anwar Agoes. Jakarta. EGC.
- Kikuzaki H, Nakatami N. 1993. Antioxidant effect of some ginger constituents. *Journal of Food Science* 58 (6): 1407-1410.
- Mcletchie NGB. 2002. Aloxan diabetes: a discovery, albeit a minor one. *JR Cool Physician Edition* 32: 134-142.
- Meyes PA, Granner DK, Rodwell VW, Martin DW. 1991. *Biokimia*. Alih Bahasa : Iyan Darmawan. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- MFDU. 2006. Pengaruh Ekstrak Daun Apium Graviolens Terhadap Perubahan SGOT dan SGPT Wistar. [www.m3undip.org](http://www.m3undip.org). Diakses pada tanggal : 27 April 2012.
- Roche. 2004. Reflotron®. UK : Roche Diagnostic Ltd.
- Sang KJ. 2000. Inhibition of alpha glukocidase and amylase by luteolin flavonoid, *J Bio Sci Bioteknologi Biochem* 64 (11) : 2458-2461.
- Steel RGD, Torrie JH. 1980. *Prinsip Prosedur Statistika Suatu Pendekatan Biometrik*. Edisi Kedua. Jakarta. PT. Gramedia.
- Sang KJ. 2000. Inhibition of Alphasglukocidase and Amylase by Luteolin, Flavonoid. *Journal Biosci Biotechnol Biochem* 64(11) : 2458-2461.
- Suhartono E, Fujiati, Aflanie I. 2002. Oxygen Toxicity By Radiation And Effect of Glutamic Piruvat Transamine (GPT) Activity Rat Plasma After Vitamine C Treatment, Diajukan pada Internatinal seminar on Environmental Chemistry and Toxicology, Yogyakarta.
- Szkuldelski I. 2001. The mechanism of aloxan and streptozotacin action in B-cell of the rat pancreas. *J Physiol Res* 50 : 536-546.
- Versby B. 1994. Dietary carbohydrates in diabetes. *The Am J of Clinical Nutrition*. 59: 742-745.