

Uji Efektivitas Antihiperglikemia Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) Dengan Metode Test Toleransi Sukrosa

Jasmine Ayu Diningrum*, Ratu Choerina & Umi Yuniarni

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*jasmineayd95@gmail.com, choerina3@gmail.com, uyuniarni@gmail.com

Abstract. Hyperglycemia is a condition of high blood glucose levels that describes the disease of diabetes mellitus. The bioactive components of phenolic compounds found in green betel leaves are considered to have the potential to reduce blood glucose levels. This study aims to determine the effectiveness of ethanol extract of green betel leaf (*Piper betle L.*) in reducing blood glucose levels in male mice with sucrose tolerance method, and to determine the most effective dose in reducing blood glucose levels. The research was conducted with an experimental approach through in vivo tests with the sucrose tolerance test method. Mice were divided into 7 groups, consisting of a negative control group, positive control group, test group of ethanol extract of green betel leaves in doses of 150 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 350 mg/kgBB, and 450 mg/kgBB and a comparison group. Data obtained in the form of blood glucose levels at minutes 0, 60, 90, 120, 150, 180, 210 and 240, then performed statistical analysis using One Way Anova test and Tukey test. The results of statistical analysis showed a decrease in blood glucose levels with a significant difference between the four doses of green betel leaf ethanol extract when compared to positive control ($P < 0.05$). The higher the dose, the more effective it is in reducing blood glucose levels. A dose of 450 mg/kgBB of ethanol extract of green betel leaf is the most effective dose. In this case, it is necessary to further study the side effects through the toxicity test of the preparation to assess the safety of the use of ethanol extract of green betel leaf (*Piper betle L.*). to assess the safety of using green betel leaf ethanol extract preparations (*Piper betle L.*).

Keywords: *Green Betel Leaf (Piper betle L.), Antihiperglycemia, Antidiabetes*

Abstrak. Hiperglikemia merupakan kondisi tingginya kadar glukosa darah yang menggambarkan penyakit dari diabetes melitus. Komponen bioaktif senyawa fenolik yang terdapat pada daun sirih hijau dinilai berpotensi dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle L.*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan dengan metode toleransi sukrosa, dan mengetahui dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian dilakukan dengan pendekatan eksperimental melalui uji in vivo dengan metode test toleransi sukrosa. Mencit dibagi menjadi 7 kelompok, terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok uji ekstrak etanol daun sirih hijau dosis 150 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 350 mg/kgBB, dan 450 mg/kgBB serta kelompok pembanding. Data yang diperoleh berupa kadar glukosa darah pada menit ke-0, 60, 90, 120, 150, 180, 210 dan 240, kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan uji One Way Anova dan uji Tukey. Hasil analisis statistik menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dengan adanya perbedaan yang signifikan antara empat dosis ekstrak etanol daun sirih hijau jika dibandingkan dengan kontrol positif ($P < 0,05$). Semakin tinggi dosis, semakin efektif bekerja menurunkan kadar glukosa darah. Dosis 450 mg/kgBB ekstrak etanol daun sirih hijau merupakan dosis paling efektif. Dalam hal ini, perlu dikaji lebih lanjut mengenai efek samping melalui uji toksisitas sediaan untuk menilai keamanan penggunaan sediaan ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle L.*).

Kata Kunci: *Daun Sirih Hijau (Piper betle L.), Antihiperglikemia, Antidiabetes*

A. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa didalam darah atau hiperglikemia. Diabetes melitus disebabkan oleh abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin atau keduanya (1).

Menurut International Diabetes Federation, menyatakan bahwa pada tahun 2021 jumlah penderita diabetes melitus di seluruh dunia mencapai 536,6 juta orang, dan jumlah orang meninggal akibat diabetes melitus sebanyak 67 juta orang (2). Hasil riset menunjukan, jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 melebihi jumlah pasien tipe 1 yakni sebesar 80-90% dari seluruh penderita diabetes (3).

Salah satu upaya dalam menurunkan angka penderita diabetes melitus tipe 2 yakni mengurangi keadaan hiperglikemia *postprandial* melalui penciptaan strategi terapi dalam menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase (4). Indonesia merupakan negara dengan status *megabiodiversity* yang kaya akan tumbuhan obat (5). Sumber daya tumbuhan di Indonesia yang melimpah mendukung peluang pengembangan tanaman obat, salah satunya daun sirih hijau (6). Secara empiris, daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dimanfaatkan untuk beberapa terapi komplementer, salah satunya sebagai antidiabetes (7). Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki kandungan senyawa fenolik yang tinggi menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah (8).

Beberapa penelitian menunjukkan ekstrak daun sirih hijau menunjukkan aktivitas sebagai antidiabetes terutama dalam menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase (9). Pada penelitian ini, mengkaji efektivitas ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) sebagai antihiperglikemia secara *in vivo*.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah dari penelitian yakni bagaimana efektivitas pemberian ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) sebagai antihiperglikemia dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit menggunakan metode test toleransi sukrosa, dan berapa dosis ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui efektivitas antihiperglikemia ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan dengan metode toleransi sukrosa, dan mengetahui jumlah dosis yang paling efektif dari ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menguji efektivitas antihiperglikemia ekstrak etanol 96% daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit jantan dengan metode toleransi sukrosa. Penelitian dilakukan dengan pendekatan eksperimental melalui uji *in vivo* menggunakan hewan uji secara utuh yakni mencit Swiss Webster jantan. Penelitian dilakukan di Laboratorium Riset Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Bandung. Sebelum dilakukan penelitian, mencit diaklimatisasi selama 7 hari.

Rangkaian penelitian ini melalui beberapa tahapan meliputi aklimatisasi hewan uji, penyiapan tanaman daun sirih hijau (*Piper betle* L.) sebagai sampel uji, determinasi tumbuhan daun sirih hijau (*Piper betle* L.) di Herbarium Bandungense, Institut Teknologi Bandung. Kemudian dilakukan sortasi basah, proses pembuatan simplisia, sortasi kering, proses ekstraksi yang dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%, penapisan fitokimia, penetapan parameter

spesifik dan non spesifik. Penapisan fitokimia dilakukan meliputi penapisan kandungan alkaloid, antrakuinon, flavonoid, monoterpen dan sesquiterpen, polifenol, saponin, steroid dan triterpenoid, serta tanin. Penetapan parameter spesifik meliputi pemeriksaan organoleptik, kadar sari larut air, dan kadar sari larut etanol. Penetapan parameter non spesifik meliputi penetapan kadar air, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, susut pengeringan, dan bobot jenis.

Uji efektivitas antihiperqlikemia ekstrak etanol 96% daun sirih hijau dilakukan menggunakan metode toleransi sukrosa. Setiap hewan uji dikelompokkan menjadi 7 kelompok masing-masing terdiri dari empat ekor mencit. Kemudian tiap mencit dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa (t_0). Tiap kelompok diberi sediaan. Kelompok kontrol negatif, mencit diberi CMC Na 1%. Kelompok kontrol positif, mencit diberi CMC Na 1%. Kelompok uji I, mencit diberi ekstrak daun sirih 150 mg/kgBB. Kelompok uji II, mencit diberi ekstrak daun sirih 250 mg/kgBB. Kelompok uji III, mencit diberi ekstrak daun sirih 350 mg/kgBB. Kelompok uji IV, mencit diberi ekstrak daun sirih 450 mg/kgBB. Kelompok pembanding, mencit diberi sediaan suspensi Acarbose 0,26 mg/20gBB. Setelah 30 menit pemberian sediaan, semua kelompok kecuali kelompok kontrol negatif, diberikan sukrosa 180 g/20gBB secara oral. Setelah pemberian sukrosa, 30 menit kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah menit pertama (t_{60}). Kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah kembali pada menit ke-90, 120, 150, 180, 210 dan 240. Kadar glukosa darah diukur dengan alat glukometer. Data yang diperoleh, diolah melalui analisis data secara statistik. Data dianalisis dengan melihat homogenitas data, data yang homogen dilanjutkan dengan analisis statistik menggunakan uji Tukey.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian. Diperoleh hasil pengamatan rata-rata kadar glukosa darah tiap waktu pengujian. Data yang disajikan merupakan akumulasi tiap mencit pada masing-masing kelompok. Maka dihasilkan penurunan kadar glukosa darah yang terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Rata-Rata Kadar Glukosa Darah

Waktu (Menit)	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah (mg/dL) \pm SD						
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis 1 Ekstrak Daun Sirih Hijau (150 mg/KgBB)	Dosis 2 Ekstrak Daun Sirih Hijau (250 mg/KgBB)	Dosis 3 Ekstrak Daun Sirih Hijau (350 mg/KgBB)	Dosis 4 Ekstrak Daun Sirih Hijau (450 mg/KgBB)	Pembanding acarbose (0,26 mg/20gBB)
0	68,75 \pm 6,397	70 \pm 6,272	73 \pm 4,967	78,5 \pm 5,802	79 \pm 8,832	71 \pm 7,528	69 \pm 3,367
60	82,75 \pm 8,302 ^{a,b}	206,75 \pm 8,732	198,75 \pm 10,046	187,75 \pm 9,394 ^a	189,75 \pm 10,145 ^a	195,25 \pm 5,188	195,75 \pm 3,594
90	78,25 \pm 2,986 ^{a,b}	209,5 \pm 7,767	199,25 \pm 5,560 ^a	186,25 \pm 4,856 ^a	185,25 \pm 6,238 ^a	192,25 \pm 3,403 ^a	191,75 \pm 3,862 ^a
120	78,25 \pm 8,302 ^{a,b}	213,5 \pm 6,351	186,75 \pm 9,743 ^{a,b}	170 \pm 4,163 ^a	168,5 \pm 2,380 ^a	165,5 \pm 9,609 ^a	167,75 \pm 7,136 ^a
150	82,25 \pm 5,909 ^{a,b}	190 \pm 0,816	173,5 \pm 9,815 ^{a,b}	150,25 \pm 3,500 ^{a,b}	144,25 \pm 5,909 ^{a,b}	134,75 \pm 8,342 ^a	132,75 \pm 4,425 ^a
180	76 \pm 7,832 ^{a,b}	189 \pm 9,832	165,25 \pm 11,500 ^{a,b}	136,25 \pm 5,123 ^{a,b}	117,5 \pm 8,426 ^a	115,5 \pm 8,583 ^a	119,75 \pm 5,737 ^a
210	73,25 \pm 5,965 ^{a,b}	182 \pm 5,099	160 \pm 9,092 ^{a,b}	128 \pm 5,099 ^{a,b}	104,5 \pm 5,447 ^{a,b}	94,5 \pm 6,658 ^a	93 \pm 4,967 ^a
240	68,25 \pm 7,890 ^a	181 \pm 8,446	143,25 \pm 9,912 ^{a,b}	115,25 \pm 7,455 ^{a,b}	95,25 \pm 5,679 ^{a,b}	81 \pm 5,774 ^a	73,75 \pm 5,852 ^a

Keterangan:

a = Berbeda bermakna dengan kontrol positif ($p < 0,05$)

b = Berbeda bermakna dengan pembanding ($p < 0,05$)

Kadar glukosa darah puasa pada akhir masa aklimatisasi (t_0) menunjukkan semua kelompok berada dalam kisaran normal 62-175 mg/dL. Hal ini menunjukkan

bahwa semua hewan uji dalam kondisi puasa. Pada keadaan puasa, kelompok yang memiliki rata-rata kadar glukosa darah tertinggi yakni pada kelompok uji dosis 4 sebesar 77,75 mg/dL. Sedangkan kelompok yang memiliki rata-rata kadar glukosa darah terendah yakni pada kelompok pembanding sebesar 72,75 mg/dL. Kadar glukosa darah yang berbeda menunjukkan bahwa metabolisme tubuh tiap mencit memiliki perbedaan.

Peningkatan kadar glukosa darah diamati pada menit ke-60. Pada menit ke-60, merupakan waktu perlakuan 60 menit setelah pemberian sediaan dan setelah 30 menit pemberian induktor. Hasil pengukuran kadar glukosa darah 30 menit setelah diberi sukrosa, menggambarkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Sukrosa merupakan golongan disakarida yang dapat dipecah menjadi glukosa sehingga pemberian sukrosa berlebih mengakibatkan meningkatnya kadar glukosa didalam darah. Peningkatan kadar glukosa darah yang sangat tinggi menggambarkan kondisi mencit dalam keadaan hiperglikemia.

Pada menit ke-150, menunjukkan waktu pengamatan setelah pemberian induktor selama 120 menit (2 jam). Pengamatan selama 150 menit menggambarkan waktu test toleransi glukosa 2 jam post prandial. Glukosa darah 2 jam post prandial merupakan kadar plasma glukosa dalam darah setelah adanya glukosa di dalam darah 2 jam setelah asupan induktor oral. Nilai kadar glukosa darah terendah yaitu 132,75 mg/dL pada kelompok pembanding dan nilai tertinggi yakni 173,5 mg/dL pada kelompok dosis uji 1 ekstrak daun sirih hijau (150 mg/kgBB). Hasil pengamatan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol uji dosis 3, kelompok uji dosis 4 dan kelompok pembanding masuk kedalam rentang normal.

Pengamatan dilakukan selama 240 menit. Selama 240 menit pengujian, hasil uji statistik menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang baik pada kelompok uji dengan adanya perbedaan yang signifikan jika dibandingkan terhadap kontrol positif ($P < 0,05$). Selama 240 menit pengamatan, kadar glukosa darah mencit masuk dalam rentang normal. Sebaliknya, tidak terdapat penurunan yang signifikan pada kelompok kontrol positif dengan pemberian CMC Na 1%. Hal ini dikarenakan CMC Na tidak memiliki efek terapeutik dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Hewan Uji	Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit					
	%PKGD 1	%PKGD 2	%PKGD3	%PKGD4	%PKGD5	%PKGD6
Kontrol Positif (Sukrosa)	-2%	-4%	6%	8%	11%	12%
Dosis 1 Ekstrak Daun Sirih Hijau (150 mg/kgBB)	0%	9%	17%	21%	25%	31%
Dosis 2 Ekstrak Daun Sirih Hijau (250 mg/kgBB)	7%	15%	25%	32%	37%	45%
Dosis 3 Ekstrak Daun Sirih Hijau (350 mg/kgBB)	8%	18%	29%	42%	48%	53%
Dosis 4 Ekstrak Daun Sirih Hijau (450 mg/kgBB)	12%	16%	33%	44%	54%	60%
Pembanding Acarbosa 0.26 mg/20gBB	16%	19%	37%	49%	58%	63%

Keterangan:

%PKGD = Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah

%PKGD1= %Penurunan kadar glukosa darah pada menit ke-90, dibandingkan terhadap t60

%PKGD2= %Penurunan kadar glukosa darah pada menit ke-120, dibandingkan terhadap t60

%PKGD3= %Penurunan kadar glukosa darah pada menit ke-150, dibandingkan terhadap t60

%PKGD4= %Penurunan kadar glukosa darah pada menit ke-180, dibandingkan terhadap t60

%PKGD5= %Penurunan kadar glukosa darah pada menit ke-210, dibandingkan terhadap t60

%PKGD6= %Penurunan kadar glukosa darah pada menit ke-240, dibandingkan terhadap t60

Berdasarkan hasil penelitian, keempat dosis ekstrak etanol daun sirih hijau memiliki efek dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan penurunan yang berbeda-beda. Jika dibandingkan dengan kelompok uji dengan dosis 150, 250, dan 350 mg/kgBB, kelompok uji dosis uji 4 (ekstrak etanol daun sirih hijau dosis 450 mg/kgBB) menunjukkan penurunan yang paling baik. Penurunan kadar glukosa darah mencit kelompok uji ekstrak etanol daun sirih hijau dosis 450 mg/kgBB sebanding dengan penurunan pada kelompok pembanding yang mendapat acarbose 0,26 mg/20gBB. Dengan meningkatnya dosis ekstrak etanol daun sirih hijau, persentase penurunan kadar glukosa darah mencit semakin besar. Adanya penurunan kadar glukosa darah menggambarkan sediaan uji mampu dalam menurunkan kadar glukosa darah. Semakin tinggi persentase penurunan kadar glukosa darah, menunjukkan semakin efektif sediaan uji dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Daun sirih hijau mengandung sejumlah metabolit sekunder, senyawa flavonoid, saponin, polifenol, glikosida, dan tanin yang dengan menghambat enzim alfa glukosidase dan menstimulasi kerja insulin, sehingga memiliki efek antihiperqlikemia dalam menurunkan kadar glukosa darah (8)(9). Inhibitor enzim alfa glukosidase bekerja menunda pencernaan dan penyerapan sukrosa dan pati dalam menurunkan kadar glukosa darah (10).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengujian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sirih hijau memiliki aktivitas sebagai antihiperqlikemia pada mencit jantan (*Mus musculus*) dengan dosis 150 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 350 mg/kgBB, dan 450 mg/kgBB, dengan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan kontrol positif ($P < 0,05$). Ekstrak etanol daun sirih hijau dengan dosis 450 mg/20kgBB paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah yang ditandai tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik jika dibandingkan terhadap kontrol pembanding ($P > 0,05$).

Acknowledge

Terimakasih Kepada Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Bandung yang telah memberikan fasilitas selama mengerjakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Rachmatiah, T., Nurvita, H., & D, R. T. (2018). Potensi Antidiabetes Pada Tumbuhan Petai Cina (*Leucaena leucocephala* (Lam).De Wit). *Sainstech: Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Sains Dan Teknologi*, 25(1), 115–118. <https://doi.org/10.37277/stch.v25i1.146>
- [2] IDF. (2021). International Diabetes Federation. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 102, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013> Durianto D. *Strategi Menaklukkan Pasar Melalui Riset Ekuitas dan Perilaku Merek*.
- [3] Sumekar, D. W., & Barawa, A. T. P. (2016). *Orthosiphon stamineus* sebagai Terapi Herbal Diabetes Melitus. *Jurnal Majority*, 5(3), 28–32.
- [4] Megawati, M., Saepudin, E., Hanafi, M., Darmawan, A., & Lotulung, P. D. N. (2015). Identification and Bioactivity Studies of Flavonoid Compounds from *Macaranga hispida* (Blume) Mull.Arg. *Makara Journal of Science*, 19(3). <https://doi.org/10.7454/mss.v19i3.4848>
- [5] Hariana, H. A. (2008). *Tumbuhan Obat dan Kasiatnya Seri 2*. Jakarta: Penebar

Swadaya.

- [6] Hapsoh, & Hasanah, Y. (2018). Budidaya Tanaman Obat dan Rempah. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
- [7] Winarsi, H. (2007). *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- [8] Azahar, N. I., Mokhtar, N. M., & Arifin, M. A. (2020). Piper betle: a review on its bioactive compounds, pharmacological properties, and extraction process. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 991(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/991/1/012044>
- [9] Malik, A., Marpaung, L., Simanjuntak, P., & Nasution, P. (2018). Antidiabetic and cytotoxic activities of ethyl acetate extract of Piper betle Leaves. *Journal of Physics: Conference Series*, 1116(4). <https://doi.org/10.1088/17426596/1116/4/042017>
- [10] BNF Staff. (2011). *British National Formulary 61*. In BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. <https://doi.org/10.1016/B978-07020-6285-8.00160-X>