



Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol *Piper crocatum* dan Ekstrak Akuades *Elaeocarpus ganitrus* pada Kadar Gula Tikus

Effect of Combination of Piper Crocatum Ethanol Extract and Elaeocarpus ganitrus Aqueous Extract on Rat Sugar Levels

Apriani Lestari, Naelaz Zukruf Wakhidatul Kiromah*, Laeli Fitriyati

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Gombong, Kebumen, Indonesia

*E-mail: naelaz.zukhruf@unimugo.ac.id

Kata kunci:
Streptozotocin;
Daun Sirih Merah;
Daun Ganitri;
Aktivitas
antidiabetes; In
vivo

Keywords:
Streptozotocin;
Piper crocatum;
Elaeocarpus
ganitrus;
Antidiabetic
activity; In vivo

Received:
03-08-2022
Revised:
22-11-2022
Accepted:
12-01-2023

Jurnal Kefarmasian
Indonesia,
2023;13(1):59-66

DOI:
<https://doi.org/10.22435/jki.v13i1.6298>

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan hiperglikemik. Penelitian antidiabetes menggunakan bahan alam telah banyak dilakukan salah satunya dengan memanfaatkan daun sirih merah dan daun ganitri. Kombinasi dua tanaman perlu dilakukan untuk meningkatkan efek antihyperglykemik dan dapat menurunkan efek toksik dari keduanya. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan variasi dosis yang paling efektif pada kombinasi tanaman yang lebih aman dan efek lebih baik sehingga dapat dijadikan alternatif pengobatan. Metode penelitian pengukuran kadar gula darah dilakukan secara in vivo terhadap tikus putih galur wistar yang diinduksi menggunakan streptozotocin dan diukur dengan glukometer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak tunggal daun sirih merah 100 mg/kg BB dan ekstrak tunggal daun ganitri 100 mg/kg BB mempunyai prosentase penurunan kadar gula darah sebesar 27% dan 10%. Sedangkan kombinasi ekstrak dengan rasio 100:100, 50:50, 100:50, dan 50:100 mg/kg BB mempunyai prosentase penurunan kadar gula darah berturut-turut yaitu 50%, 42%, 33%, dan 19% setelah 21 hari pengamatan. Hasil penelitian juga memperlihatkan bahwa kontrol positif glimepirid 0,036 mg mempunyai penurunan kadar gula 36%. Analisis statistik membuktikan bahwa efek penurunan kadar gula darah pada hari ke-0 hingga ke-21 terdapat perbedaan tiap kelompok perlakuan dengan $p < 0,05$. Kesimpulan dari penelitian bahwa kombinasi ekstrak daun sirih merah dan daun ganitri lebih efektif dibandingkan dengan ekstrak tunggal masing-masing tanaman terhadap kadar gula darah tikus putih jantan galur wistar. Prosentase penurunan kadar gula darah kombinasi ekstrak dengan rasio dosis 50:50 mg/kg BB dan 100:100 mg/kg BB menghasilkan aktivitas antidiabetes lebih baik daripada kontrol positif glimepirid. Rasio kombinasi ekstrak 100:100 mg/kg BB mempunyai aktivitas antidiabetes paling baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan ekstrak yang lain.

Abstract

Diabetes mellitus is a disease characterized by hyperglycemia. Antidiabetic research using natural ingredients has been carried out a lot, one of which is by utilizing red betel leaves and granite leaves. Combining two plants must be done to increase the antihyperglycemic effect and reduce the toxic effects. This study aimed to obtain the most effective dose variations in combinations of plants that are safer and have better results so that they can be used as alternative treatments. The blood sugar levels were measured in vivo on white Wistar rats induced with streptozotocin using a glucometer. The results showed that a single extract of red betel leaf (100 mg/kg BW) and a single extract of granite leaf (100 mg/kg BW) had a percentage decrease in blood sugar levels of 27% and 10%, respectively. While the combination of extracts with a ratio of 100:100, 50:50, 100:50, and 50:100 mg/kg BW has a decrease in blood sugar levels of 50%, 42%, 33%, and 19% after 21 days of observation. The study also showed that the positive control of 0.036 mg glimepiride caused a 36% decrease in sugar levels. Statistical analysis proved that the effect of reducing blood sugar levels on days 0 to 21 differed for each treatment group with a p-value of 0.05. The study concluded that the combination of red betel leaf extract and granite leaf extract was more effective on blood sugar levels than the single extract of each plant in white male Wistar rats. The percentage reduction in blood sugar levels of the combination extract with a dose ratio of 50:50 mg/kg BW and 100:100 mg/kg resulted in better antidiabetic activity than the positive control glimepiride. The combination ratio of 100:100 mg/kg BW extract had the best antidiabetic activity compared to the other extract treatment groups.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan glukosa dalam darah terlalu tinggi yang melebihi dari normal atau hiperglikemik.¹ Diabetes melitus ditandai dengan pemeriksaan glukosa puasa >126 mg/dl atau glukosa sewaktu >200 mg/dl.² Menurut penelitian Internasional *Diabetes Federation* prevalensi diabetes mellitus pada tahun 2019 diperkirakan 483 juta orang berusia 20-79 tahun atau 9,3% dari total penduduk usia sama di dunia menderita diabetes. Hasil Riset Kesehatan Dasar (2020) menunjukkan bahwa prevalensi penyakit diabetes melitus mengalami peningkatan dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018.

Penanganan diabetes saat ini menggunakan obat berbentuk antidiabetikum oral dan insulin.³ Pengobatan antidiabetikum oral dalam waktu panjang akan mengakibatkan ketidakberhasilan terapi atau terjadi resistensi dan menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, mual muntah, anoreksia, dan rasa tidak nyaman di perut. Pengobatan dalam jangka waktu lama relatif akan mengeluarkan biaya yang banyak.⁴ Oleh karena itu diperlukan alternatif pengobatan dari bahan alam yang lebih mudah didapat dan memiliki efek samping relatif rendah. Penggunaan obat tradisional dari tanaman dapat dijadikan salah satu alternatif pengobatan dari bahan alam.⁵ Tanaman obat yang berkhasiat sebagai antidiabetes adalah daun sirih merah dan daun ganitri.

Daun sirih merah merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang secara empiris dapat mengobati diabetes melitus.⁶ Penelitian Dewi,⁷ menyatakan bahwa ekstrak etanol daun sirih merah pada konsentrasi 2% dengan dosis 50 mg/kg bb dan dosis 100 mg/kg bb mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi aloksan. Hal ini disebabkan kandungan flavonoid pada daun sirih merah yang memiliki efek sebanding dengan glibenklamid 0,02%.

Tanaman lain yang telah terbukti

secara ilmiah berkhasiat sebagai antidiabetes adalah daun ganitri. Ekstrak akuades daun ganitri menunjukkan bahwa daun ganitri memiliki kandungan flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, tannin, alkaloid.⁸ Senyawa kimia tanin dan flavonoid dapat berfungsi sebagai antidiabetes.⁹ Berdasarkan penelitian Rao, ekstrak akuades daun ganitri pada dosis 100 mg/kg mampu menurunkan glukosa darah sebanding dengan gimepirid 20 mg/kg.¹⁰

Senyawa yang mengandung antidiabetes memiliki aktivitas kerja yang berbeda. Senyawa flavonoid berperan dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan dapat meregenerasi sel beta pankreas yang telah rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi.⁶ Selain itu flavonoid juga dapat memperbaiki sensitivitas insulin. Sedangkan senyawa tanin dapat memodulasi pemecahan enzimatis amilase dan alfa glucosidase sehingga penyerapan glukosa di usus menjadi berkurang dan kadar glukosa darah menjadi terkontrol.⁵

Penelitian kombinasi daun sirih merah dan daun ganitri belum pernah dilakukan pengujian terhadap antidiabetes. Kombinasi kedua tanaman bertujuan untuk meningkatkan efek antihiperglikemik dan dapat menurunkan efek toksik dari keduanya.

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan, peneliti akan melakukan penelitian dengan mengkombinasikan ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) dan ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus Roxb*) sebagai antidiabetes pada hewan uji tikus putih yang diinduksi streptozotosin.

METODE

Metode Penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorium. Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan nomor 022201003, 15 Februari 2022.

Pemeliharaan hewan coba, dan perlakuan dan pengukuran glukosa darah dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Muhammadiyah Gombong.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah Beker glass (*Pyrex*), labu takar 50 ml (*Supertek*), tabung reaksi (*Pyrex*), Ayakan mesh 40, oven (*Biobase*), timbangan analitik (*Excellent*), batang pengaduk, spuit 3cc (*One med*), spuit 5 cc (*One med*), Glukostik (*Easy Touch*), Glukometer (*Easy Touch GCU*), Lampu UV 366 nm (*Biobase*), rotary evaporator (*Biobase*).

Bahan yang digunakan adalah daun sirih merah (SM) diperoleh dari Desa Sidomulyo, Kecamatan Butuh, Kabupaten Purworejo dan Daun Ganitri (DG) diperoleh dari Desa Pagebangan, Kecamatan Karanggayam, Kabupaten Kebumen. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih galur wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 3-4 bulan dengan bobot badan berkisar 150-200 g yang diperoleh dari Pringgede Kecamatan Purwokerto Selatan Kabupaten Banyumas, streptozotosin (BioWorld), glimepiride (Amaryl), akuades (Smartlab), asam klorida (Merck), besi (III) klorida (Merck), Asam sitrat (Merck), kloroform (Merck), asam asetat anhidrat (Merck), kuersetin (Sigma Aldrich), asam tanat (Sigma Aldrich), magnesium (Merck), Na-CMC (AloinLabora), etanol 70% (Merck), akuades (Smartlab), n-heksan (Merck), butanol (Merck), metanol (Merck), plat silica gel GF₂₅₄ (Merck).

Prosedur kerja

Prosedur Pembuatan Simplisia

Pengelolaan bahan mencakup sortasi basah, pencucian, pengecilan ukuran, pengeringan dan sortasi kering. Setelah dilakukan tahap sortasi kering simplisia digilind dengan mesin penggiling dan diayak menggunakan ayakan mesh 40, selanjutnya disimpan dalam tempat kering dan tertutup rapat.¹¹

Prosedur Pembuatan Ekstrak

Daun sirih merah dan daun ganitri kering yang telah diserbukan secara terpisah masing – masing ditimbang 300 gram kemudian dimasukkan dalam wadah maserasi ditambahkan pelarut etanol 70%

sebanyak 3 liter untuk daun sirih merah dan pelarut akuades sebanyak 3 liter untuk daun ganitri. Wadah tersebut diaduk dan ditutup segera, kemudian disimpan dalam ruangan yang terhidar dari sinar matahari. Pada proses maserasi simplisia etanol daun sirih merah didiamkan selama 72 jam dan maserasi ekstrak akuades ganitri didiamkan selama 24 jam dengan masing – masing sesekali pengadukan. Filtrat Hasil maserasi kemudian ditampung dalam bejana tertutup dan dipadatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50⁰C untuk mendapatkan ekstrak kental.¹²

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak kental}}{\text{Berat serbuk simplisia}} \times 100\%$$

Ekstrak etanol daun Sirih merah dan ekstrak akuades daun ganitri dilakukan uji skrining fitokimia dengan uji tabung dan uji kualitatif dengan KLT.

Uji Aktivitas Antidiabetes

Uji aktivasi antidiabetes dilakukan dengan metode glukometer dengan penentuan persen penurunan kadar gula darah.¹³ Kadar gula darah dikur dengan cara mengambil sampel darah melalui pembuluh darah vena ekor yang dilukai.¹⁴

Pengujian antidiabetes menggunakan tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan kontrol dan 6 kelompok perlakuan dosis ekstrak. Masing- masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Tikus diobservasi selama 7 hari, sebelum perlakuan selama 21 hari. Kelompok ekstrak dilakukan pemeriksaan gula darah dengan tikus dipuaskan terlebih dahulu namun tetap diberi minum sebelum diberi perlakuan. Berat badan ditimbang dan diukur kadar gula darahnya pada hari ke-1 sebagai kadar gula darah awal post induksi (KGD normal 55-135 mg/dl).

Tikus dibuat diabetes dengan menggunakan streptozotosin yang diinduksikan sekali sebanyak 40 mg/kg BB secara intraperitoneal pada hari ke-1.¹⁴ Setelah tiga hari, kadar glukosa darah kembali dikur sebagai kadar gula awal setelah induksi. Pengukuran kadar gula darah setelah induksi dilakukan pada hari ke-0, 7, 14 dan 21. Pengukuran kadar gula

darah menggunakan glukometer dan glukostik.

Tikus diabetes dan tikus normal dikelompokkan menjadi 9 kelompok yaitu kontrol negatif : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi larutan Na-CMC 0,5 %, kontrol positif : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi glibemipiride 0,036 mg/kg BB tikus (PO), kontrol normal : larutan suspense Na-CMC 0,5 % (PO), Kelompok ekstrak I : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi ekstrak etanol daun SM 100 mg/kg BB (PO), kelompok ekstrak II : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi ekstrak akuades DG 100 mg/kg BB (PO), kelompok ekstrak III : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi kombinasi ekstrak etanol daun SM 100 mg/kg BB+ ekstrak akuades DG 100 mg/kg BB (PO), kelompok ekstrak IV : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi kombinasi ekstrak etanol daun SM 50 mg/kg BB + ekstrak akuades DG 50 mg/kg BB (PO), kelompok ekstrak V : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi ekstrak etanol daun SM 100 mg/kg BB + ekstrak akuades DG 50 mg/kg BB, kelompok ekstrak VI : Tikus diinduksi STZ 40 mg/kg BB diberi ekstrak etanol daun SM 50 mg/kg BB + ekstrak akuades DG 100 mg/kg BB.

Analisis Data

Data yang diperoleh diolah secara statistik dengan menggunakan SPSS. Analisis yang dilakukan adalah uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas (*Levene*). Hubungan antara kelompok perlakuan dapat diketahui dengan uji ANOVA jika data terdistribusi normal. Jika data tidak normal, maka dilakukan analisis *Kruskal-Wallis*. Perbedaan kelompok perlakuan dapat dilihat dengan dilakukan uji Post-Hoc, jika data terdistribusi homogen maka dilanjutkan uji *Post-Hoc LSD* dan jika data tidak homogen dilanjutkan uji *Pos-Hoc Games-Howell*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Simplisia daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) dan simplisia daun

ganitri (*Elaeocarpus ganitrus Roxb.*) yang telah diserbuk diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut sirih merah menggunakan pelarut etanol 70% dan daun ganitri dengan akuades. Rendemen ekstrak etanol sirih merah sebesar 22,47% dan ekstrak akuades daun ganitri 18,19%.

Ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) dan ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus Roxb.*) dilakukan uji tabung dan uji kromatografi lapis tipis, untuk mengetahui kandungan senyawa aktif atau metabolit sekunder didalam ekstrak.¹⁵ Hasil uji tabung pada Tabel 1. menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, triterpenoid. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yaitu Mindhayani.⁶ Ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus Roxb.*) mengandung senyawa flavonoid, tanin, steroid. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kiromah.¹⁶

Tabel 1. Uji Tabung Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah dan Ekstrak Akuades Ganitri

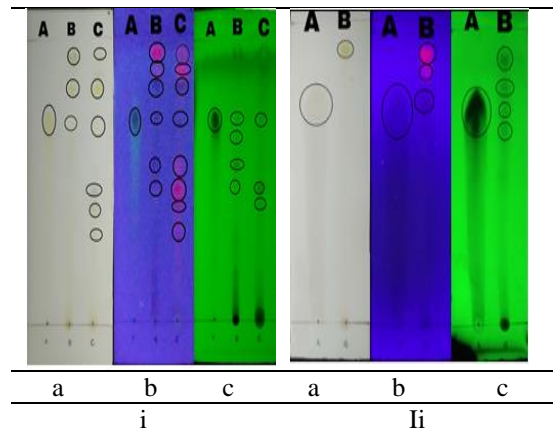
Uji	Hasil		Keterangan
	EESM	EADG	
Flavonoid	+	+	Orange Pudar
Tanin	+	+	Hijau kehitaman
Saponin	+	-	Terbentuk buih
Alkaloid	+	-	Terdapat endapan Putih
Steroid	-	+	Cincin hijau
Triterpenoid	+	-	Cincin Jingga kecoklatan

Keterangan : EESM = Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah, EADG = Ekstrak Akuades Daun Ganitri

Uji KLT EESM dan EADG pada gambar 1 dengan menggunakan dua fase gerak etil asetat: n-heksan (7:3) dan butanol: asam asetat: akuades (4:1:5), menunjukkan bahwa EADG mengandung flavonoid dan tanin. Hasil Uji KLT EESM mengandung senyawa flavonoid. Hal tersebut menunjukkan bahwa di dalam kedua ekstrak mengandung senyawa-senyawa yang berperan dalam aktivitas antidiabetes. Hasil uji KLT pada kedua

ekstrak sesuai dengan penelitian sebelumnya.

EESM pada sinar UV 366 nm dan UV 254 nm terlihat totolan berwarna hitam dengan nilai R_f 0,71. Pada EADG dilihat dengan sinar UV 366 nm dan UV 254 nm terdapat totolan berwarna hitam dengan nilai R_f sebesar 0,72. Berdasarkan nilai R_f yang diperoleh bahwa EESM dan EADG mengandung flavonoid yang sebanding dengan nilai R_f pembanding kuersetin yaitu sebesar 0,72.



Gambar 1. Uji KLT Flavonoid dan Tanin Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah Dan Ekstrak Akuades Daun Ganitri

Keterangan: (a) Visualisasi pada sinar tampak, (b) sinar UV 366 nm, (c) sinar UV 254 nm. (i) Uji KLT flavonoid ekstrak etanol daun sirih merah dan ekstrak akuades daun ganitri dan (ii) uji KLT tanin ekstrak akuades daun ganitri. (Ai) Kuersetin, (Bi) ekstrak akuades daun ganitri, (Ci) ekstrak etanol daun sirih merah. (Aii) asam tanat, (Bii) ekstrak etanol daun ganitri.

Ekstrak kental dilakukan pengujian pada hewan uji tikus putih jantan wistar. Pemilihan tikus jantan dikarenakan memiliki status biologis yang lebih stabil dibandingkan tikus betina dan tidak terpengaruh oleh siklus estrus. Tikus yang digunakan diadaptasi selama 7 hari dan dilakukan pengukuran berat badan serta kadar glukosa darah awal. Tikus dibuat diabetes dengan penginduksian *streptozotosin* dosis 40 mg/kgBB secara intraperitoneal.

Streptozotosin salah satu agen diabetogenik yang dapat digunakan sebagai percobaan diabetes melitus pada hewan coba. Mekanisme kerja *streptozotosin* yaitu bekerja dengan menghambat sekresi insulin

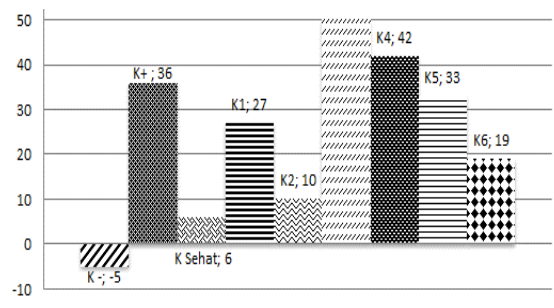
dan menyebabkan nekrosis pada sel beta pankreas sehingga dapat menimbulkan diabetes melitus. Injeksi *streptozotosin* dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang dapat menimbulkan diabetes dalam waktu 2-4 hari.¹⁴

Penelitian ini menggunakan model pengujian tikus diabetes dengan pemberian perlakuan selama 21 hari. Pengukuran kadar gula darah dilakukan dengan metode glukometer. Hasil pengukuran kadar gula darah setelah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata % penurunan KGD tikus

Kelompok	Rata-Rata Kadar Gula Darah (mg/dl) hari ke-				Penurunan KGD (%)
	0	7	14	21	
Kontrol Negatif	225	236	237	237	-5
Kontrol Positif	146	159	120	86	36
Kontrol Sehat	118	118	119	108	6
I	164	149	141	119	27
II	150	147	142	135	10
III	182	151	125	90	50
IV	177	151	128	103	42
V	180	164	141	121	33
VI	154	143	134	125	19

Berdasarkan Tabel 2, bahwa rata-rata pengukuran kadar glukosa darah tikus setelah induksi *streptozotosin* menunjukkan kadar glukosa darah lebih dari normal (>135 mg/dl), sehingga dapat dinyatakan bahwa setiap kelompok perlakuan telah mengalami diabetes melitus. Namun setelah perlakuan selama 21 hari setiap kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar glukosa darah kecuali kontrol negatif yang tidak menunjukkan penurunan kadar glukosa darah. Hal tersebut dikarenakan pada kelompok kontrol negatif hanya diberikan Na-CMC 0,5%, dimana senyawa ini merupakan senyawa yang tidak memiliki efek antidiabetes.¹⁷



Gambar 2. Grafik rerata persen (%) penurunan KGD tikus

Berdasarkan hasil presentase penurunan kadar gula darah tikus pada Gambar 2. menunjukkan bahwa seluruh dosis perlakuan memberikan aktivitas penurunan kadar glukosa darah terkecuali kontrol negatif. Berdasarkan data yang diperoleh kelompok ekstrak yang menurunkan kadar gula darah secara maksimal yaitu kelompok kontrol dosis III (EESM: EADG 100 mg/kg BB: 100 mg/kg BB) dengan hasil persen 50% lebih besar dibandingkan dengan kontrol positif menggunakan glibemiprid 0,036 mg dengan hasil presentase penurunan yaitu 36%, kemudian kelompok kontrol dosis IV (EESM: EADG 50 mg/kg BB: 50 mg/kg BB) yaitu sebesar 42% dan 33% untuk kelompok kontrol dosis V (EESM: EADG 100mg/kg BB: 50mg/kg BB).

Hasil penelitian penurunan gula darah pada ekstrak tunggal dan kombinasi ekstrak menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak mempunyai aktivitas antidiabetes lebih baik dibandingkan dengan ekstrak tunggal. Pada ekstrak tunggal daun sirih merah dan daun ganitri berturut-turut dapat menghasilkan persentase penurunan gula darah sebesar 27% dan 10%, sedangkan pada kombinasi ekstrak diatas 30%.

Hal ini membuktikan terapi kombinasi ekstrak dan glibemiprid mampu memberikan aktivitas dalam menekan peningkatan kadar gula darah pada hewan uji yang diinduksi streptozotosin dibandingkan dengan kelompok yang hanya diterapi dengan kontrol negatif (Na-CMC 0,5 %) dan kontrol sehat yang tidak diberi perlakuan. Hasil penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian Teodhora,¹⁸ menunjukkan bahwa penurunan kadar gula

darah kontrol positif memiliki hasil yang paling tinggi jika dibandingkan dengan kontrol negatif dan ekstrak. Perbedaan yang tersebut dapat disebabkan karena pada penelitian ini menggunakan ekstrak daun sirih merah dan daun ganitri mempunyai metabolit sekunder yang saling berinteraksi dan bersifat positif sehingga menghasilkan efek antidiabetes lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif. Hal tersebut disebabkan karena adanya tanin yang meningkatkan sensitifitas sel beta pankreas untuk melepaskan insulin, selain itu dikarenakan adanya antioksidan yaitu flavonoid yang menjadikan penyerapan glukosa lebih mudah dan cepat menstimulasi sel-sel pakreas untuk memproduksi insulin sehingga kadar glukosa darah tersebut turun dengan maksimal.¹⁹ Berdasarkan penelitian Dewi,⁷ bahwa ekstrak etanol daun sirih merah 100 mg/kg BB memiliki potensi menurunkan kadar gula darah hal ini sebanding dengan penelitian yang telah dilakukan. Penelitian oleh Rao,¹⁰ menyatakan ekstrak akuades ganitri dosis 100 mg/kg BB memiliki potensi hipoglikemia.

Hasil analisis *oneway Anova* dengan uji *Games-Howell* menunjukkan bahwa efek penurunan kadar gula darah pada hari ke-0 hingga ke-21 terdapat perbedaan tiap kelompok perlakuan dengan $p < 0,05$. Hasil kontrol positif terdapat perbedaan signifikan dengan kontrol negatif dan kelompok ekstrak II dan III dengan nilai $p < 0,05$, Hal ini menunjukkan bahwa kontrol positif menurunkan kadar gula darah. Kelompok III, IV, V, VI memberikan perbedaan yang signifikan $p < 0,05$ dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada kelompok III efek penurunan kadar gula darah paling kuat dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, negatif dan kelompok ekstrak tunggal.

Hasil penelitian dan analisis menunjukkan penggunaan ekstrak kombinasi daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) dan daun ganitri (*Elaocarpus ganitrus Roxb.*) memiliki penurunan kadar glukosa darah lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol

positif dan ekstrak tunggal. Hal ini diduga terjadi karena adanya interaksi antara kedua ekstrak kombinasi tanaman dimana komponen yang terkandung dalam bahan alam tidaklah tunggal melainkan terdiri dari berbagai macam komponen kimia.

Dewi,⁷ menyatakan bahwa senyawa flavonoid yang terkandung di dalam tanaman berperan sebagai antioksidan dengan memaksimalkan produksi insulin karena dapat merusak radikal bebas yang dapat merusak sel β pulau Langerhans. Selain itu flavonoid bekerja dengan menghambat terjadinya penyebaran glukosa pada saluran cerna dan memicu aktifnya sinyal cAMP kaskade untuk meningkatkan sekresi insulin.⁹ Daun ganitri dan daun sirih merah mempunyai senyawa flavonoid. Kandungan senyawa tannin pada daun ganitri berfungsi dalam meningkatkan sensitivitas sel beta pankreas untuk melepaskan insulin. Adanya kedua senyawa tersebut dapat menjadikan penyerapan glukosa lebih mudah dan cepat menstimulasi pankreas untuk memproduksi insulin sehingga kadar glukosa darah turun.¹⁹

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa hasil uji kombinasi ekstrak etanol daun sirih merah dan ekstrak akuades daun ganitri mempunyai aktivitas antidiabetes lebih baik daripada ekstrak tunggal terhadap tikus putih jantan galur wistar.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yaitu uji toksisitas kombinasi ekstrak etanol daun sirih merah dan ekstrak akuades daun ganitri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat yang telah mendanai penelitian ini sehingga penelitian ini dapat dilakukan sampai dengan penyusunan artikel hasil penelitian.

DAFTAR RUJUKAN

1. Dipiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, Dipiro C V. Pharmacotherapy handbook ninth edition. New York: Mc Graw Hill; 2015. 161–175 p.
2. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Matthew C. Riddle M, editor. J Clin Appl Res Educ. 1st ed. 2019;42(1):S81–90.
3. Febrinasari RP, Sholikah Agusti T, Pakha Nasirochim D, Putra Erdana S. Buku saku diabetes melitus. 1st ed. Dr. dr. Ratih Puspita Febrinasari MS, editor. UNS Press. surakarta: <https://www.researchgate.net/publication/346495581> BUKU; 2020. 70 p.
4. Baars JE, Kaffes AJ, Saxena P. Pengaruh konsentrasi betasiklodekstrin terhadap kelarutan glimepirid. Endosc Ultrasound. 2018;7(1):4–9.
5. Adriani C, Anam S, Wayan W. Efek ekstrak etanol kombinasi daun sambiloto dan daun mimba terhadap kadar glukosa darah tikus. Farmakol J Farm. 2018;15(1):90–7.
6. Mindayani S, Susanti W, Agustin N, Tina J. Efektivitas rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap penurunan kadar gula darah penderita diabetes mellitus. J Ris Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan. 2020;4(2):119.
7. Dewi YF, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. Efektifitas ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap peningkatan berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan kondisi diabetes yang diinduksi aloksan. Bul Vet Udayana. 2014;6(2):73–9.
8. Rahayu TP, Kiromah NZW, Antibacterial activity test of ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) leaf methanol extract against bacteria (*Propionibacterium acne*). Univercity Res Colloq. 2021;1(2):80–7.
9. Haryoto H, Nur'aini AR. Antidiabetes melitus ekstrak etanol batang dan daun ubi jalar kuning (*Ipomoea batatas* Linn.) terhadap kadar glukosa darah pada tikus jantan. J Farm Sains dan Prakt. 2018;4(2):1–8.
10. Rao KS, Rao OU, Aminabee S. Hypoglycemic and antidiabetic potensial of chitosan aqueous Extract of *Elaeocarpus ganitrus*. Int J Res Pharm Chem. 2012;2(2):428–41.

11. Marjoni R. Dasar - dasar fitokimia untuk Diploma III Farmasi. Cet.I. Ismail T, editor. Jakarta: Trans Infomedia; 2016. 164 p.
12. Kiromah NZW, Miyarso C, Krisdiyanti Y. Analgesic activities of ethanolic and methanolic extract of ganitri leaves (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb): In vivo study. J Fundam Appl Pharm Sci. 2021;2(1):53–8.
13. Durry FH. Uji efek antihiperqlikemik ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada tikus putih jantan dengan metode induksi aloksan. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta; 2016.
14. Hikmah N. Profil kadar gula darah diabetes dengan metode induksi *stratified dose streptozotocin* (SD-STZ) dan *multi low dose streptozotocin* (MLD-STZ). Peneliti Dibiayai oleh DIPA Universitas Jember Tahun Anggaran 2014. Universitas jember; 2014.
15. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2017 [Internet]. Vol. 1227. 2017. 496 p. Available from: website: <http://www.kemkes.go.id>
16. Kiromah NZ., Fitriyati L, Husein S. Uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol dan akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dengan metode. Univ Res Colloquium 2021. 2021;09(03):79–85.
17. Dewi NP, Allia R, Sabang SM. Uji efektivitas antidiabetes *Eleutherine bulbosa* (MILL.) URB. terhadap penurunan kadar Glukosa Darah Tikus Obesitas. Pros Seminars Tumbuh Obat Indones Ke-50, Samarinda. 2016;51–63.
18. Teodhora, Nugroho AE, Widodo P. Aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) dan buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada tikus diinduksi streptozotosin-nikotinamid. Sainstech Farma. 2017;10(2):17–22.
19. Rao S. Hypoglycemic and antidiabetic potential of chitosan aqueous extract of *Elaeocarpus ganitrus*. Int J Res Pharm Chem. 2012;2(2):428–41.