



Aktivitas Antihiperglikemia dan Antioksidan Ekstrak Daun Sirih Merah Pada Tikus Hiperglikemia Induksi Aloksan

Hana Widiana ^{✉ 1)}, Aditya Marianti²⁾

¹⁾²⁾ Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel

Diterima: 1 April 2022

Disetujui: 25 April 2022

Dipublikasikan: 28 April 2022

Keywords:

blood glucose; free radicals;

hyperglycemic; malondialdehyde;

red betel.

glukosa darah; radikal bebas;

hiperglikemia; malondialdehyde;

sirih merah

Abstract

Diabetes mellitus is metabolic disease that causes hyperglycemia due to a lack of insulin or insulin resistance. In these conditions, it's easy for the formation of excess free radicals to cause damage to pancreatic beta cells. Several studies reported that red betel leaf extract has antioxidant and antihyperglycemic activity. This study aimed to analyze the effectiveness of red betel leaf extract on blood glucose and malondialdehyde levels of hyperglycemic rats. Total of 25 male wistar rats were divided into five groups (positive control given glibenclamide 0.09mg/200gBW, negative control not treated, and red betel leaf extract was treated with doses of 100, 200 and 400mg/kgBW). The research procedures included conditioning hyperglycaemia of test animals with induction of alloxan 120mg/kgBW intraperitoneally, extraction of red betel leaf using maceration method with 70% ethanol solvent, treatment of giving red betel leaf extract orally for 21 days and measuring blood glucose levels and malondialdehyde levels by spectrophotometric method. The results showed that doses of 1, 2 and 3 red betel extract didn't differ in effectiveness with glibenclamide. Regarding malondialdehyde, the effectiveness of doses 2 and 3 of red betel extract was more effective than dose 1 in reducing levels of malondialdehyde but still below glibenclamide.

Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolisme yang menyebabkan kondisi hiperglikemia akibat kurangnya jumlah insulin ataupun insulin mengalami resistensi. Pada kondisi tersebut mudah terjadi pembentukan radikal bebas berlebih sehingga menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Beberapa penelitian melaporkan ekstrak daun sirih merah memiliki aktivitas antioksidan dan antihiperglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis keefektifan ekstrak daun sirih merah terhadap kadar glukosa darah dan *Malondialdehyde* (MDA) tikus hiperglikemia. Sebanyak 25 ekor tikus jantan *strain wistar* dibagi lima kelompok perlakuan (kontrol positif diberi obat glibenklamid 0,09 mg/200 gBB, kontrol negatif tidak diberi perlakuan, dan perlakuan ekstrak daun sirih merah dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB). Prosedur penelitian meliputi pengkondisian hiperglikemia hewan uji dengan induksi aloksan 120 mg/kgBB secara intraperitoneal, ekstraksi daun sirih merah menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%, perlakuan pemberian ekstrak daun sirih merah secara oral selama 21 hari, serta pengukuran kadar glukosa darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) dengan metode spektrofotometri. Hasil penelitian menunjukkan dosis 1, 2 dan 3 ekstrak sirih merah tidak berbeda efektivitasnya dengan glibenklamid. Berkaitan dengan *Malondialdehyde* (MDA), efektivitas dosis 2 dan 3 ekstrak sirih merah lebih efektif dibandingkan dosis 1 dalam menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tetapi masih dibawah glibenklamid.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolisme yang menyebabkan kondisi hiperglikemia bagi penderitanya karena kurangnya jumlah insulin ataupun insulin mengalami resistensi (Ozougwu *et al.*, 2013). Kondisi hiperglikemia kronis ini mengakibatkan meningkatnya produksi radikal bebas sehingga terjadilah stres oksidatif (Kumawat *et al.*, 2012). Stres oksidatif akan menyebabkan terjadinya kerusakan pada komponen penyusun membran sel seperti kerusakan lipid, protein, karbohidrat, dan DNA. Kerusakan lipid yang terjadi akibat kondisi stres oksidatif ini akan menghasilkan senyawa malondialdehid (MDA). Hal inilah yang menjadikan MDA sebagai salah satu marker untuk mengetahui adanya stres oksidatif dalam sel.

Pengobatan untuk penderita DM saat ini hanya bisa digunakan sebagai pengatur agar kadar glukosa dalam keadaan normal, yaitu dengan mengkonsumsi obat hipoglikemik oral atau dengan terapi insulin. Namun, kedua cara tersebut dapat menyebabkan kondisi hipoglikemik yang tidak terkontrol, reaksi alergi dan resistensi insulin (Putra *et al.*, 2017). Melihat efek yang ditimbulkan tersebut masyarakat beralih menggunakan tanaman obat, salah satunya adalah tanaman sirih merah (*Piper crocatum*).

Secara kromatografi daun sirih merah mengandung flavonoid, alkaloid, tannin dan minyak atsiri. Berdasarkan penelitian, air rebusan daun sirih merah dengan dosis 3 ml/150gram BB/hari efektif menurunkan kadar gula darah tikus putih (Hati *et al.*, 2013) dan mempunyai aktivitas antioksidasi dalam menghambat oksidasi asam lemak (Alfarabi *et al.*, 2010). Penelitian Andhi (2016) menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun *Piper crocatum* memiliki potensi aktivitas antidiabetik dan antioksidan potensial, terutama pada dosis 200 mg/kgBB.

Untuk meneliti aktivitas antihiperglikemia dan antioksidan ekstrak daun sirih merah terhadap kadar glukosa darah dan MDA digunakan hewan uji tikus hiperglikemia. Hewan uji dapat dikondisikan hiperglikemia dengan menggunakan senyawa aloksan. Aloksan dapat diinduksi ke hewan coba melalui intravena, intraperitoneal, atau melalui subkutan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Apabila sel-sel beta pankreas telah mengalami kerusakan akibat induksi aloksan, selanjutnya akan berpengaruh terhadap sekresi insulin.

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis aktivitas antihiperglikemia dan antioksidan ekstrak daun sirih merah terhadap kadar glukosa darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) darah tikus hiperglikemia induksi aloksan. Penelitian ini pada variabel bebas dan variabel terikatnya memiliki kesamaan dengan penelitian Wahjuni *et al* (2017). Namun pada metode penelitiannya memiliki perbedaan. Wahjuni *et al* (2017), menggunakan glukometer untuk mengukur kadar glukosa darah, sedangkan pada penelitian ini menggunakan metode GOD-PAP. Metode GOD-

PAP memiliki banyak kelebihan antara lain presisi tinggi, akurasi tinggi, spesifik, dan relatif bebas dari gangguan (kadar hematokrit, vitamin C, lipid, volume sampel dan suhu), oleh sebab itu pemeriksaan menggunakan metode ini banyak dipakai di laboratorium (Santoso, 2015). Penelitian Wahjuni *et al* (2017), menggunakan etanol 96% sedangkan pada penelitian ini 70%. Semakin besar komposisi air di dalam pelarut maka semakin banyak juga senyawa-senyawa polar yang dapat berdifusi kedalam pelarut. Etanol 70 % mudah ditemukan dan memiliki harga yang lebih ekonomis dibandingkan dengan etanol 96 %. Jumlah kelompok perlakuan, dosis aloksan dan dosis ekstrak sirih merah yang diberikan juga berbeda.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan desain penelitian *Post-Test Control Group Design*, yang dilakukan selama Bulan Juni – Juli 2018 di Laboratorium Biologi FMIPA UNNES sebagai tempat pemberian perlakuan dan pengukuran kadar glukosa darah. Laboratorium PAU (Pusat Antar Universitas) UGM untuk menguji kadar *Malondialdehyde* (MDA).

Tahap Persiapan

Dua puluh lima tikus putih *Wistar* jantan dikelompokkan dalam 5 bak plastik kandang dan diaklimatisasi selama 7 hari. Dosis aloksan yang digunakan pada penelitian ini adalah 120 mg/kgBB secara intra peritoneal (Jain *et al.*, 2010). Dosis glukosa yang dipakai pada uji toleransi glukosa oral pada manusia dewasa (70 kg) adalah 75 gram, maka konversi dosis glukosa untuk tikus 200gram adalah $75 \times 0,018 = 1,35\text{g}/200\text{gBB}$ (Nugrahani, 2012). Dosis Glibenklamid pada manusia dewasa adalah 5 mg, maka konversi dosis Glibenklamid untuk tikus 200gram adalah $5 \times 0,018 = 0,09 \text{ mg}/200\text{gBB}$ (Kondoy *et al.*, 2013).

Dosis ekstrak etanol 70% sirih merah efektif untuk tikus = 200 mg/kgBB (Andhi, 2016). Dalam percobaan ini dipakai dosis ekstrak daun sirih merah yang bertingkat:

Kelompok uji I: dosis rendah/ dosis 1 = $0,5 \times 200 \text{ mg/ kg BB tikus} = 100 \text{ mg/ kg BB tikus}$.

Kelompok uji II: dosis sedang/ dosis 2 = $1 \times 200 \text{ mg/ kg BB tikus} = 200 \text{ mg/ kg BB tikus}$.

Kelompok uji III: dosis sedang/ dosis 3 = $1 \times 400 \text{ mg/ kg BB tikus} = 400 \text{ mg/ kg BB tikus}$.

Ekstraksi daun sirih merah menggunakan metode maserasi. Daun sirih merah dicuci bersih dan dikeringkan lalu dihaluskan sampai berbentuk serbuk kering. Serbuk direndam (maserasi) dengan etanol 70% perbandingan 1:10 selama tiga hari, kemudian disaring untuk mendapatkan cairan dari hasil perendaman, hasil penyaringan diuapkan dengan vacuum *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak etanol daun sirih merah. Ekstrak kemudian diuapkan kembali dengan *freeze dryer* untuk memperoleh ekstrak dalam bentuk serbuk (kering) (Kendran *et al.*, 2013).

Tahap Pelaksanaan

Pertama dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa untuk mengetahui kadar glukosa darah awal. Tikus diinjeksi aloksan dengan dosis 120 mg/kgBB secara intra peritoneal (Jain *et al.*, 2010). Pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan kembali pada hari ke-7 setelah induksi aloksan untuk memastikan bahwa tikus mengalami hiperglikemia. Tikus dinyatakan hiperglikemia bila kadar glukosa darah 135 mg/dL (Prameswari & Widjanarko, 2014). Kemudian dilakukan pemberian ekstrak daun sirih merah selama 21 hari (Andhi, 2016) dan dilakukan pengecekan untuk mengetahui kadar glukosa darah setelah perlakuan ekstrak daun sirih merah.

Pengukuran kadar glukosa darah ditentukan dengan metode *Glucose Oxidase-Phenol 4-Aminoantipirin* (GOD-PAP). Serum darah diambil 10 μ L dan tambahkan 1,0 mL pereaksi GOD-PAP dan diinkubasi pada suhu 28°C selama 10 menit. Kemudian mengukur absorbansi standar dan absorbansi sampel menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm.

Adapun perhitungan metoda GOD-PAP (Kurniawati *et al.*, 2012):

$$C \text{ (mg/dL)} = \frac{d \text{ Asp}}{d \text{ Astd}} \times 100 \text{ (mg/dL)}$$

Keterangan:

C = kadar glukosa darah dalam mg/dl

d Asp = absorbansi sampel

d Astd = absorbansi standar

Pengukuran kadar *Malondialdehid* (MDA) dilakukan dengan mengambil darah tikus dengan mikrohematokrit dari ekor tikus sebanyak 2 mL disimpan di dalam mikrotube, ditambah sedikit EDTA kemudian disentrifuge untuk diambil plasma darahnya. Sebanyak 0,5 ml darah dimasukkan kedalam tabung sentrifuge dan kemudian protein diendapkan dengan menambahkan 2,5 ml dari 20 g/mL asam trikloroasetat. Setelah itu disentrifuge pada 1000 rpm selama 10 menit lalu supernatant dipisahkan. Endapan protein disuspensikan kembali dalam 2,5 ml asam asetat dan ditambahkan 3 ml asam tiobarbiturat (2 g/L dalam 2mol/L Na₂SO₄). Campuran reaksi dipanaskan dalam waterbath selama 30 menit kemudian didinginkan dalam ice bath, diekstraksi dengan menambahkan n-butanol sebanyak 4 ml dan disentrifuge kembali pada 3000 rpm selama 10 menit dan diukur absorbansinya pada spektrofotometri panjang gelombang 532 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian tentang efektivitas ekstrak daun sirih merah terhadap kadar glukosa darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus jantan hiperglikemia, didapatkan data hasil pengamatan pada masing-masing kelompok kadar glukosa darah puasa sebelum induksi aloksan (KGD 0), kadar glukosa darah puasa setelah induksi aloksan (KGD 1), dan kadar glukosa darah puasa setelah perlakuan ekstrak daun sirih merah (KGD 2). Kadar glukosa darah yang didapat sesuai dengan kriteria hiperglikemia tikus yaitu 135 mg/dL (Prameswari & Widjanarko, 2014). Pemberian ekstrak

daun sirih merah selama 21 hari terhadap kadar glukosa darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus jantan hiperglikemia, didapatkan rerata seperti pada Tabel 4.1.

Tabel 1. Rerata kadar glukosa darah dan MDA tikus selama penelitian

Kelompok Perlakuan	Rerata Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Tikus*			Rerata MDA (nmol/ml) Tikus**
	KGD 0	KGD1	KGD2	
K-	120.97	178.71	108.79	7.76
K+	73.74	147.37	52.50	1.43
D1	91.03	135.57	62.69	5.42
D2	106.19	141.49	56.49	4.32
D3	81.50	162.67	56.46	3.98

Keterangan: K+ (kelompok kontrol positif); K- (kelompok kontrol negatif); D1 (kelompok perlakuan 1); D2 (kelompok perlakuan 2); D3 (kelompok perlakuan 3); KGD 0 (kadar glukosa darah puasa sebelum induksi aloksan); KGD 1 (kadar glukosa darah puasa setelah induksi aloksan 120 mg/kgBB); KGD 2 (kadar glukosa darah puasa setelah perlakuan ekstrak daun sirih merah);

Berdasarkan uji normalitas diketahui bahwa data kadar glukosa darah dan *Malondialdehyde* (MDA) berdistribusi normal dan memiliki varians sama atau homogen. Hasil analisis One Way ANOVA menunjukkan ekstrak daun sirih merah berpengaruh secara signifikan terhadap kadar glukosa darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus jantan hiperglikemia ($p < 0,05$). Oleh karena itu dilanjutkan uji lanjut Tukey HSD. Hasil analisis uji Tukey dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 2. Hasil Uji Tukey kadar glukosa darah puasa (mg/dL) dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) (nmol/ml) tikus jantan putih setelah perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Rerata	
	KGD2*	MDA**
K-	108.79±2.78 ^a	7.56±0.30 ^a
K+	52.50±5.77 ^b	1.43±0.22 ^b
D1	62.69±1.12 ^b	5.42±0.57 ^c
D2	56.49±8.82 ^b	4.32±0.35 ^d
D3	56.49±1.20 ^b	3.98±0.51 ^d

Keterangan: Angka yang diikuti oleh huruf berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan dengan taraf ketelitian $p < 0,05$.

Hasil uji Tukey HSD (notasi huruf pada kolom Tabel 2) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah pada kelompok kontrol positif berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif dan tidak berbeda nyata dengan kelompok D1, D2 dan D3. Kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok D2 dan D3 tidak berbeda nyata sedang kelompok K+, K- dan D1 berbeda nyata dengan kelompok lainnya. Kelompok kontrol negatif memiliki kadar glukosa darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tertinggi. Kelompok kontrol negatif digunakan sebagai kontrol hiperglikemia yang tidak diberikan perlakuan ekstrak daun sirih merah. Pada penelitian ini, dosis 1, 2 dan 3 ekstrak daun sirih merah tidak berbeda efektivitasnya dengan glibenklamid. Berkaitan dengan *Malondialdehyde*

(MDA), dosis 2 dan 3 ekstrak sirih merah lebih efektif dibandingkan dosis 1 dalam menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tetapi masih dibawah glibenklamid.

Keberhasilan penginduksian aloksan pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Meningkatnya kadar glukosa darah setelah pemberian aloksan disebabkan oleh terbentuknya radikal bebas melalui reaksi reduksi oksidasi. Pemberian ekstrak daun sirih merah pada tikus hiperglikemia menunjukkan rerata kadar glukosa darah pada kelompok K-, K+, D1, D2, dan D3 secara berurutan adalah 108,79 mg/dl, 52,50 mg/dl, 62,69 mg/dl, 56,49 mg/dl dan 56,46 mg/dl. Pada kelompok negative (K-) menunjukan kadar glukosa darah yang paling tinggi dibandingkan kelompok lainnya, hal ini disebabkan karna kelompok K- merupakan kelompok yang tidak diberikan perlakuan ekstrak daun sirih merah. Masuknya aloksan yang bersifat toksik dan selektif terhadap sel beta pancreas ke dalam tubuh tikus, menyebabkan terjadinya kerusakan granula-granula penghasil insulin adan menyebabkan naiknya kadar glukosa darah (Lenzen, 2008).

Penelitian Erviana & Purwono (2011) mengungkapkan bahwa kapasitas antioksidan dari sirih merah paling tinggi adalah senyawa flavonoid yang berhasil diekstraksi dengan pelarut etanol. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antihiperglikemia. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel beta sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Kaneto *et al.*, 1999). Mekanisme lain adalah kemampuan flavonoid dalam menghambat GLUT 2 mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa (Jian *et al.*, 2002). Selain itu, flavonoid dapat menghambat fosfodiesterase sehingga dapat menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Yamada *et al.*, 2002).

Flavonoid merupakan penghambat yang kuat terhadap GLUT 2 pada mukosa usus, suatu lintasan absorpsi glukosa dan fruktosa pada membran usus. Mekanisme penghambatan ini bersifat nonkompetitif. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun (Jian *et al.*, 2002). Mekanisme ini mengasumsikan bahwa penghambatan GLUT 2 usus dapat menjadi terapi potensial untuk mengontrol kadar gula darah (Kellet & Edith, 2005). Flavonoid memiliki mekanisme dalam penghambatan fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel beta pankreas meninggi. Hal ini akan merangsang sekresi insulin melalui jalur Ca (Ohno *et al.*, 1993). Peningkatan kadar cAMP ini akan menyebabkan penutupan kanal K⁺ ATP dalam membran plasma sel beta. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan membukanya saluran Ca tergantung-voltasi sehingga mempercepat masuknya ion Ca ke dalam sel. Peningkatan ion Ca dalam sitoplasma sel beta ini akan menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Yamada *et al.*, 2002).

Hasil penelitian menunjukan pemberian ekstrak daun sirih merah pada dosis 100mg/kg, 200mg/kg dan 400mg/kg pada tikus hiperglikemia selama 21 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini sejalan dengan penelitian Andhi (2016) menyatakan ekstrak etanol daun

sirih merah dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus Wistar model diabetes mellitus. Penelitian lainnya yang dilakukan Dewi *et al.*, (2014) ekstrak etanol 70% daun sirih merah pada dosis 50 mg/kg BB dan dosis 100 mg/kgBB, mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan sebanding dengan pemberian glibenklamid 0,02% (dosis 1 mL/kg bb).

Kelompok kontrol positif (K+) pada penelitian ini menggunakan obat antihiperglikemia oral sebagai pembanding yaitu glibenklamid. Glibenklamid merupakan senyawa obat golongan sulfonilurea yang digunakan sebagai antidiabetik oral dan merupakan pilihan pengobatan awal untuk diabetes melitus pada pasien dengan hiperglikemia. Keadaan hiperglikemia yang terjadi pada tikus jantan setelah diinduksi aloksan adalah kerusakan sel beta pankreas, sehingga produksi dan sekresi insulin terhambat. Pemilihan glibenklamid sebagai obat antihiperglikemia pembanding dianggap tepat, karena mekanisme kerja glibenklamid dalam tubuh adalah dengan cara menstimulasi produksi insulin dan meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas.

Obat glibenklamid ini berikatan dengan reseptor sulfonilurea 1 (SUR 1), sebuah regulator kanal K_{ATP} (*ATP-sensitive potassium channel*) di sel beta pankreas. Penghambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel dan terbukanya kanal kalsium (*Voltage-Gated Calcium Channel*). Meningkatnya konsentrasi kalsium dalam sel beta pankreas menyebabkan terjadinya pelepasan granula-granula insulin dalam sel, sehingga dapat menurunkan glukosa darah.

Pemberian ekstrak daun sirih merah pada tikus hiperglikemia menunjukkan pengaruh signifikan terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA), dan nilai kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok D2 dan D3 tidak berbeda nyata, sedangkan pada kelompok K+, K- dan D1 berbeda nyata dengan kelompok lainnya. Kelompok kontrol negatif (K-) pada penelitian ini memiliki kadar *Malondialdehyde* (MDA) paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini dikarenakan pada kondisi hiperglikemik, terjadi pembentukan radikal bebas lebih tinggi dibandingkan keadaan normal.

Kadar normal MDA pada tikus adalah tidak lebih dari 4 nmol/ml (Budi, 2014). Pada penelitian ini, rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok perlakuan D1, D2 dan D3 berturut-turut adalah 5,42 nmol/ml, 4,32 nmol/ml, 3,98 nmol/ml, masih lebih rendah jika dibandingkan kelompok K+ yaitu 1,43 nmol/ml, sedangkan pada kelompok K- memiliki kadar MDA tertinggi yaitu 7,76 nmol/ml, artinya terjadi penurunan *Malondialdehyde* (MDA) setelah perlakuan daun sirih merah selama 21 hari.

Penurunan *Malondialdehyde* (MDA) dikarenakan adanya antioksidan dalam senyawa flavonoid daun sirih merah. Komponen senyawa daun sirih merah dimungkinkan dapat menetralkan radikal bebas, sehingga kadar *Malondialdehyde* (MDA) menurun. Menurut Sharma dan Shukla (2011), efek antioksidan flavonoid meningkatkan proses regenerasi dengan cara

mendestruksi radikal bebas, menyediakan substrat kompetitif untuk lipid tak jenuh dalam membran dan atau mempercepat mekanisme perbaikan membran sel yang rusak. Mekanisme antioksidan dari flavonoid adalah menangkap ROS secara langsung, mencegah regenerasi ROS, dan secara tidak langsung dapat meningkatkan aktivitas antioksidan enzim antioksidan seluler (Akhlaghi & Bandy, 2009).

Flavonoid merupakan senyawa yang paling efektif sebagai scavenger spesies reaktif, misalnya super dioksida, radikal peroksil, dan peroksinitrit dengan cara mentransfer atom H⁺. Pencegahan terbentuknya ROS oleh flavonoid dilakukan dengan beberapa cara, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oksidase, serta mengkelat logam (Fe²⁺ dan Cu²⁺) sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat menghasilkan radikal bebas (Akhlaghi & Bandy, 2009).

Lotito dan Fraga (2000) menyatakan bahwa flavonoid merupakan antioksidan yang berperan dalam melindungi antioksidan lipofilik sehingga menguatkan antioksidan seluler. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid berkaitan erat dengan pencegahan timbulnya beberapa penyakit, misalnya penyakit kardiovaskular (Akhlaghi & Bandy, 2009), kanker atau tumor (Brusselmans *et al.*, 2004), dan penyakit liver (Jin *et al.*, 2010; Pinzaru *et al.*, 2011).

Malondialdehyde merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas. Peroksidasi lipid adalah proses dimana terjadi pengikatan elektron-elektron lipid pada membran sel oleh radikal bebas yang mengakibatkan kerusakan sel. Zat yang terlibat dalam proses peroksidasi lipid adalah Polysaturated fatty Acid (PUFA), fosfolipid, glikolipid, kolesterol ester dan kolesterol. Asam Lemak tak jenuh (PUFA) yang bahan yang paling sering terlibat dalam mekanisme oksidasi karena mengandung banyak ikatan ganda diantara molekulnya. MDA merupakan mediator produk akhir peroksidasi lemak yang digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lemak serta dapat menggambarkan derajat stres oksidatif (Rahardjani, 2010).

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun sirih merah terhadap tikus hiperglikemia berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah dan kadar *Malondialdehyde* (MDA).

DAFTAR PUSTAKA

- Akhlaghi M, Bandy B. 2009. Review article: mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia– reperfusion injury. *Journal Molecular and Cellular Cardiology* 46: 309-317.
- Alfarabi, M., Bintang, M., Suryani, & Safithri, M. 2010. The Comparative Ability of Antioxidant Activity of *Piper crocatum* in Inhibiting Fatty Acid Oxidation and Free Radical Scavenging. *HAYATI Journal of Biosciences*, 17(4), 201–204.

- Andhi, J. S. 2016. Antidiabetic and Antioxidant Activities of 70% Ethanol-Diluted Extract of Piper Crocatum Leaves in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 29(1): 1–4.
- Brusselmans K, Vrolix R, Verhoeven G, Swinnen JV. 2004. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. *The Journal Biology Chemistry*. 280(7):5636–5645.
- Dewi, Y. F., Anthara, M. S., & Oka, D. A. G. 2014. Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper crocatum) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) yang di Induksi Aloksan. *Buletin Veteriner Udayana*. 6(1): 73-79.
- Erviana, R. & Purwono, S. 2011. Active Compounds Isolated from Red Betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Leaves Active Against Streptococcus Mutans Through its Inhibition Effect on Glucosyltransferase Activity. *J. Med. Sci*. 43: 71–78.
- Hati, K., Setiawan, M., & Yuliarta, D. 2013. Pengaruh Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan). *Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang*. 9(1): 59-63.
- Jain, S., Bhatia, G., Barik, R., Kumar, P., Jain, A., & Dixit, V. K. 2010. Antidiabetic activity of Paspalum scrobiculatum Linn. in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 127(2): 325–328.
- Jian, S., Oran, K., Shenglin, C., Rushad, D., Peter, E., Jae, B. P. & Mark, L. 2002. Membran transport structure function and biogenesis: flavonoid inhibition of svct1 and glut2, intestinal transporters for vitamin C and glucose. *The Journal of Biological Chemistry*. 277(18): 15252-15260.
- Jin YKJ, Russell RM, Aldini G. 2010. Antioxidant activity and oxidative stress: an overview. Di dalam: Aldini G, Yeum KJ, Niki E, Russell RM, editor. Biomarkers for Antioxidant Defense and Oxidative Damage: Principles and Practical Applications. Iowa, USA: Blackwell Publishing.
- Kendran, A. A. S., Gelgel, K. T. P., Pertiwi, N. W. L., Anthara, M. S., Dharmayuda, A. A. G., & Anggreni, L. D. 2013. Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Putih Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Veteriner*. 14(4): 527–533.
- Kondoy, S., Wullur, A., & Bodhi, W. 2013. Potensi ekstrak etanol daun kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap penurunan kadar glukosa darah dari tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang di induksi sukrosa. *jurnal ilmiah farmasi*. 2(3): 96-99.
- Kumawat, M., Singh, I., Singh, N., Singh, V., & Kharb, S. 2012. Lipid Peroxidation and Lipid Profile In Type II Diabetes Mellitus. *Webmed Central*. WMC003147:1-10.
- Kurniawati, D., Sutrisna, E., & Wahyuni, A. S. 2012. Uji penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak etanol 70% daun buncis (*Phaseolus vulgaris* L) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa. *Biomedika*. 5(1): 1–8.
- Lotito SB, Fraga CG. 2000. Catechins delay lipid oxidation and alpha-tocopherol and beta-carotene depletion following ascorbate depletion in human plasma. *Proceeding of The Society for Experimental Biology and Medicine* 225: 32–38.
- Ozougwu, O. 2014. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 4(4): 46–57.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. 2014. The Effect of Water Extract of Pandan Wangi Leaf to Decrease Blood Glucose Levels and Pancreas Histopathology at Diabetes Mellitus Rats. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*. 2(2): 16–27.
- Putra, R. J. S., Achmad, A., & P, H. R. 2017. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo Potential Side Effects of Anti-Diabetic Drug Therapy in Diabetes Mellitus Patients Based on Naranjo Algorithm. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2(2): 45–50.
- Santoso, K. 2015. Pengaruh Pemakaian Setengah Volume Sampel Dan Reagen Pada Pemeriksaan Glukosa Darah Metode God-Pap Terhadap Nilai Simpangan Baku Dan Koefisien Variasi. *Jurnal Wiyata*. 2(2): 114-119.

- Sharma N, Shukla S. 2011. Hepatoprotective potential of aqueous extract of *Butea monosperma* against CCl₄ induced damage in rats. In press: 1-11.
- Wahjuni, S., Sukadana, I. M., & Arisanti, L. P. 2017. Red Piper Crocatum Leaves Extract Ethanol Lowering Malondialdehyde (MDA) and Blood Glucose Level in Hyperglycemic Wistar Rat. *Journal of Global Pharma Technology*. 5(9): 59–64.
- Yamada S, Komatsu M, Sato Y, Yamauchi K, Kojima I, Aizawa T, Hashizume K. 2002. Time Dependent Stimulation of Insulin Exocytosis By 3',5'-CyclicAdenosine Monophosphate in The Rat Islet Beta-Cell. *Endocrinology*. 143: 4203-4209.