

# Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dan Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Pada Tikus Diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid

C. Teodhora<sup>1\*</sup>, Agung Endro Nugroho<sup>2</sup>, dan Gunawan Pamudji Widodo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Surakarta

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta

\*E-mail korespondensi: c.teodhora@gmail.com

## ABSTRAK

Sirih merah (*Piper crocatum*) dan mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) merupakan tanaman yang dapat digunakan untuk mengatasi penyakit diabetes mellitus tipe II. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun sirih merah dan ekstrak etanol buah mahkota dewa pada tikus yang diinduksi streptozotosin-nikotinamid. Penelitian dilakukan menggunakan hewan uji tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang digunakan dibagi menjadi 5 kelompok uji. Kelompok 1: kontrol normal; kelompok 2: kontrol negatif (Na-CMC); kelompok 3: kontrol positif (glibenklamid 0,5 mg/kg BB); kelompok 4 dan 5 adalah kelompok kombinasi : ekstrak etanol kelompok dosis 50:100 dan 100:200 mg/kg BB. Hewan uji dibuat diabetes mellitus dengan induksi streptozotosin 50 mg/kg BB dan nikotinamid 110 mg/kg BB secara intraperitoneal. Penetapan kadar glukosa puasa menggunakan reagen kit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak sirih merah dosis 50 mg/kg BB dan ekstrak mahkota dewa 100 mg/kg BB (kombinasi I) dalam waktu 14 hari telah memberikan persentase daya hipoglikemik sebesar 24,32±2,07.

**Kata Kunci :** diabetes mellitus tipe-2, *Phaleria macrocarpa*, *Piper crocatum*

## Antidiabetic Activity Combination Of Ethanolic Extract Of *Piper crocatum* Leaves and *Phaleria macrocarpa* Fruit On Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rats

### ABSTRACT

Red betel (*Piper crocatum*) and Phaleria (*Phaleria macrocarpa*) are medicinal plants that can be used to overcome type II diabetes mellitus. This study aimed to determine the antidiabetic activity combination of ethanolic extract of red betel leaf and phaleria fruit in streptozotocin-nicotinamide-induced rats. The study was conducted using Wistar rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 groups. Group 1: normal control; Group 2: negative control (Na-CMC); Group 3: positive control (glibenclamide 5 mg/kg BW); groups 4 and 5 were combination group: ethanolic extract of dose groups 50:100 and 100:200 mg/kg BW. The diabetic rats was induced intraperitoneally with streptozotocin 50 mg/kg BW and nicotinamide 110 mg/kg BW for group 1-5. Determination of fasting glucose levels used reagent Kit. The result showed that the percentage of hypoglycemic level of red betel leaf extract 50 mg/kg BW and phaleria macrocarpa fruit extract 100 mg/kg BW (combination I) were 24,32±2,07 within 14 days.

**Keywords :** type II diabetes mellitus, *Phaleria macrocarpa*, *Piper crocatum*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu kondisi penyakit yang terjadi pada berbagai tingkat usia dan diketahui dapat menyebabkan komplikasi yang serius. Pada tahun 1985 sekitar 30 juta orang di seluruh bagian dunia telah mengalami diabetes dan tahun 2000 meningkat menjadi lebih dari 150 juta. Indonesia berada di peringkat ke empat tertinggi di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat, dan diperkirakan pada tahun 2025 meningkat menjadi 380 juta (Cefalu, 2015).

Keluhan yang dirasakan pada penderita diabetes mudah diketahui dengan keluhan khas yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan beberapa keluhan umum lainnya. Pemeriksaan perlu dilakukan meliputi kadar glukosa plasma sewaktu ( $\geq 200$  mg/dl atau 11,1 mmol/L), kadar glukosa plasma puasa ( $\geq 126$  mg/dl atau 7 mmol/L), dan kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO menggunakan beban glukosa setara dengan 75 g glukosa anhidrat dilarutkan dalam air ( $\geq 200$  mg/dl) (Amin, 2011).

Terapi DM terdiri dari terapi nonfarmakologi dan farmakologi. Apabila dengan terapi nonfarmakologi belum mampu mencapai sasaran terapi maka perlu dilanjutkan dengan terapi farmakologi yang terdiri dari

obat antidiabetes oral dan obat dalam bentuk injeksi. Penderita diabetes selama hidupnya perlu mengkonsumsi obat-obatan diabetik, namun pengobatan secara terus-menerus akan menimbulkan rasa tidak nyaman pada penderita, selain itu biaya yang dibutuhkan cukup tinggi karena biaya tersebut akan semakin bertambah secara terus-menerus dalam jangka waktu yang tidak terbatas. Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan dari bahan alam yang lebih mudah didapatkan oleh masyarakat dan dianggap lebih aman sehingga diharapkan dapat mengurangi ketidaknyamanan serta meminimalkan biaya pengobatan. Di masyarakat dikenal banyak tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat tradisional untuk mengobati DM, di antaranya adalah daun sirih merah dan buah mahkota dewa.

Pada penelitian sebelumnya ekstrak daun sirih merah dosis 50 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB menunjukkan penambahan berat badan pada tikus yang diinduksi aloksan karena dianggap telah mampu menekan peningkatan kadar glukosa darah dengan cara mengaktifkan sel  $\beta$  pankreas untuk memproduksi insulin. Hal ini disebabkan jumlah flavonoid memiliki efek yang sebanding dengan glibenklamid pada dosis 1 ml/kg BB. Kombinasi ekstrak etanol daun mimba 100 mg/kg BB dan daun sirih merah 105 mg/kg BB memberikan efek sinergis dibandingkan dengan ekstrak tunggal (Dewi *et al.*, 2014; Dharmayudha *et al.*, 2014; Kunju, 2012 ). Ekstrak etanol buah mahkota dewa dosis 110 mg/kg BB sudah dapat menurunkan kadar gula darah sebanding dengan gliklazid 1,4 mg/kg BB. Ekstrak buah mahkota dewa dosis 125 mg cenderung menurunkan kadar glukosa darah pada sukarelawan sehat dan dosis 62,5 mg memberikan efek antioksidan terbesar (Handayani, 2009; Widowati, 2003).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, hal ini dapat menjadi acuan karena diketahui kedua tanaman memiliki kandungan kimia yang berpotensi sebagai antidiabetes. Penggunaannya sebagai antidiabetes, telah menjadi pertimbangan lebih lanjut untuk dilakukan pengujian kombinasi herbal yang diharapkan mampu meningkatkan efek antidiabetes. Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan yang dibuat diabetes melalui induksi Streptozotosin-Nikotinamid secara intraperitoneal. Induksi Streptozotosin digunakan untuk merusak pulau Langerhans sel  $\beta$  pankreas dan nikotinamid dapat mengurangi sitotoksitas dari Streptozotosin sehingga dalam penelitian ini kerusakan pankreas pada hewan uji bersifat parsial.

## METODOLOGI PENELITIAN

**Bahan :** Bahan yang digunakan adalah daun sirih merah (SM) dan buah mahkota dewa (MD) diperoleh dari Kelompok Tani Ngudi Mulyo Pengembangan dan Budidaya Tanaman Obat, Jawa Tengah di Kecamatan Tempuran, Kabupaten Magelang, tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 6-8 minggu dengan bobot badan berkisar antara 169-200 g, nikotinamid (NA), streptozotosin (STZ), glibenklamid tablet (Indofarma,

Indonesia), reagen GOD-PAP (DiaSys), etanol 96% (sigma Aldrich, USA), Na-CMC (E. Merck, Germany).

**Alat :** Alat yang digunakan adalah wadah penyari, ayakan mesh 40, alluminium foil (*Merck*), beaker glass (*Pyrex*), corong gelas (*Pyrex*), labu takar 50 ml (Supertek), tabung hematokrit, batang pengaduk, alat timbang digital, *rotary evaporator* (*B-One*), kandang tikus, spuit, jarum suntik,

**Identifikasi Tanaman :** Tahap awal penelitian ini mencakup pengadaan dan penyiapan bahan uji kemudian melakukan determinasi untuk menetapkan kebenaran bahan uji sehingga dapat dipastikan bahwa tanaman yang digunakan adalah sampel daun sirih merah dan buah mahkota dewa dan dibuktikan di unit Laboratorium Farmakognosi, Bagian Biologi Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

**Prosedur Pembuatan Serbuk :** Pengelolaan bahan mencakup sortasi basah, pencucian, pengecilan ukuran, pengeringan dan sortasi kering. Setelah tahap sortasi kering simplisia digiling dengan mesin penggiling dan diayak dengan ayakan mesh 40, kemudian disimpan dalam tempat kering dan tertutup rapat.

**Prosedur Pembuatan Ekstrak :** Daun sirih merah dan buah mahkota dewa kering yang telah diserbukkan secara terpisah masing-masing ditimbang sebanyak 1 kg kemudian dimasukkan dalam wadah maserasi, ditambahkan pelarut etanol 96% sebanyak 10 liter. Wadah tersebut diaduk dan ditutup segera, kemudian disimpan dalam ruangan yang terhindar dari sinar matahari, didiamkan selama 3-5 hari dan sesekali digojog. Setelah 3-5 hari maserat disaring dengan kain flanel, filtrat hasil maserasi kemudian di tampung dalam bejana tertutup dan di pekatkan dengan menggunakan evaporator. Ekstrak daun sirih merah dan buah mahkota dewa dilakukan uji susut pengeringan, uji kualitatif dengan KLT, uji penetapan kadar air, uji penetapan kadar flavonoid total.

**Prosedur Pengujian Efek Antidiabetes :** Pengujian pada tikus dibagi atas 3 kelompok perlakuan kontrol dan 2 kelompok perlakuan dosis ekstrak. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Tikus diaklimasi selama 1 minggu, sebelum perlakuan selama 8 jam kelompok perlakuan tidak diberi makan namun tetap diberi minum. Berat badan ditimbang dan diukur kadar glukosa darah puasa pada hari ke-1 sebagai kadar glukosa darah awal dengan menggunakan pereaksi GOD-PAP. Streptozotosin diinjeksikan sekali sebanyak 50 mg/kgBB, namun 15 menit sebelumnya terlebih dahulu diinjeksikan nikotinamid 110 mg/kg BB secara intraperitoneal pada hari ke-1. Setelah lima hari (pada hari ke-5), kadar glukosa darah dan berat badan tikus kembali diukur.

Tikus diabetes dan tikus normal dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu *kelompok I kontrol normal* : Larutan suspensi Na-CMC 1% (p.o), *kelompok II kontrol positif* : Tikus diinduksi STZ 50 mg/kg BB-NA 110 mg/kg BB (i.p), diberi glibenklamid 0,5 mg/kg BB tikus(P.O), *kelompok III kontrol negatif* : Tikus diinduksi

STZ 50 mg/kg BB-NA 110 mg/kg BB (i.p), diberi Na-CMC 1% (P.O), *kelompok IV kombinasi I* : Tikus diinduksi STZ 50 mg/kg BB-NA 110 mg/kg BB (i.p),diberi kombinasi ekstrak etanol daun SM 50 mg/kg BB- ekstrak etanol buah MD 100 mg/kg BB (p.o), *kelompok V Kombinasi II* : Tikus diinduksi STZ 50 mg/kg BB-NA 110 mg/kg BB (i.p), diberi Kombinasi ekstrak etanol daun SM 100 mg/kg BB-ekstrak etanol buah MD 200 mg/kg BB (p.o).

**Variabel yang Diukur :** Tikus yang mempunyai kadar glukosa darah tinggi (Hiperglikemik) digunakan dalam penelitian. Selanjutnya pada kelompok II sampai V diberikan perlakuan terapi berupa Na-CMC, glibenklamid, dan sediaan kombinasi ekstrak etanol daun sirih merah dan buah mahkota dewa selama 14 hari :

$$\text{Kadar Glukosa (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbansi sampel}}{\text{Absorbansi standar}} \times \text{konsentrasi standar (100 mg/dL)}$$

**Teknik Pengambilan Data :** Data yang diperoleh dalam penelitian ini merupakan data yang bersifat kuantitatif. Data kuantitatif berupa perolehan kadar glukosa darah.

dengan durasi pemberian sekali sehari. Selanjutnya pengukuran kadar glukosa darah diukur pada hari ke-12 (T<sub>1</sub>) dan hari ke-19 (T<sub>2</sub>) setelah perlakuan induksi STZ-NA. Setiap kali melakukan pengambilan darah, tikus terlebih dahulu dipuasakan selama 8 jam. Cara pengambilan darah melalui sinus orbita mata. Gula darah puasa yang diambil lewat mata dimasukkan ke dalam wadah lalu disentrifuge dengan kecepatan 4000 rpm selama 15 menit, terbentuk dua lapisan serum dan plasma sel darah merah. Lapisan serum di pipet 10 µl, dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan reagen kit sebanyak 1000 µl, dikocok lalu diinkubasi selama 20 menit pada suhu 20-25°C kemudian warna yang terbentuk dibaca dengan kolorimeter pada panjang gelombang 500 nm. Larutan blanko digunakan sebagai titik nol dengan rumus

Nilai kadar glukosa darah dihitung persen daya penurunan (hipoglikemik). Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut :

$$\text{Daya hipoglikemik} = \frac{\text{Kadar glukosa Tawal} - \text{Kadar glukosa (T1 atau t2)}}{\text{Kadar glukosa Tawal} - \text{kadar glukosa T0}} \times 100\%$$

Keterangan : *Daya hipoglikemik dalam % ; Hari ke-0 (T<sub>0</sub>); kadar glukosa darah tikus hari ke-0 sebelum perlakuan dengan induksi STZ-NA; hari ke-5 (T<sub>awal</sub>) ; kadar glukosa tikus saat sudah mengalami DM; hari ke-12 dan 19 (T<sub>1</sub> dan T<sub>2</sub> ; kadar glukosa darah tikus setelah pemberian sediaan uji selama 14 hari.*

**Analisis Data :** Nilai % hipoglikemik tiap kelompok (n=5), kemudian dibuat rata-rata ± SEM dan disajikan dalam bentuk profil grafik. Hasil tersebut diuji secara statistik dengan menggunakan *one-way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendemen ekstrak daun SM sebesar 12,31 % dan rendemen ekstrak etanol buah MD adalah 11,96 %. Nilai susut pengeringan yang diperoleh berada di bawah 10%, pada serbuk daun SM adalah 5,8±2,3% dan serbuk buah MD adalah 6,5±0,5%. Nilai kadar air ekstrak daun SM adalah 16,78±2,3 % dan ekstrak buah MD adalah 12,16±0,66 %.

Hasil identifikasi menggunakan KLT menunjukkan ekstrak daun SM dan buah MD mengandung senyawa metabolit sekunder yang sama yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Hasil identifikasi fitokimia ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Usman (2009) yang menyatakan bahwa ekstrak buah MD mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan tanin. Ali *et al.*, (2012) menyatakan *Phaleria macrocarpa* mengandung flavonoid, tanin, dan terpenoid. Lay *et al.*, (2014) menyatakan hasil identifikasi *Phaleria macrocarpa* terdapat alkaloid, karbohidrat, flavonoid,

glikosida, steroid, tannin, terpenoid, dan saponin glikosida. Hasil penelitian Weni (2014) menyatakan ekstrak daun sirih merah mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin.

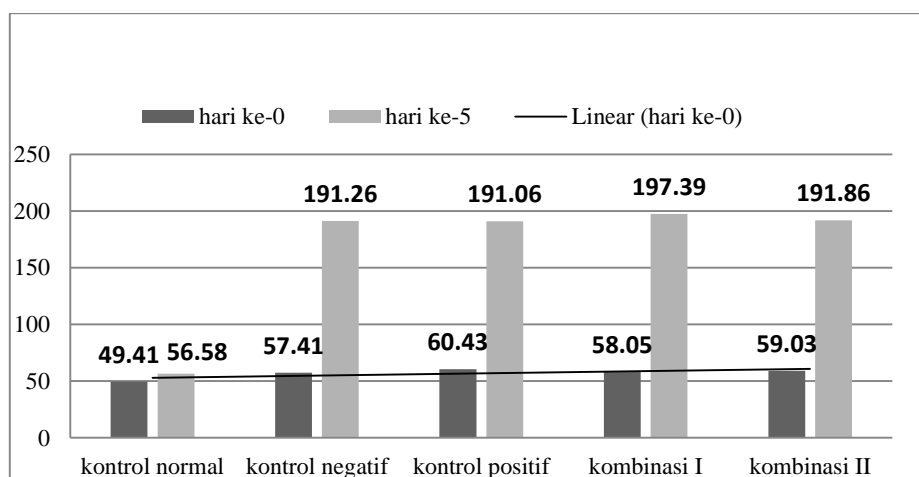
Hasil menunjukkan bahwa dalam 20,8 mg sampel ekstrak daun SM terdapat 0,0094 mg atau 0,68 % dan dalam 21,9 mg sampel ekstrak buah MD terdapat 0,4482 atau 24,56 %. Flavonoid merupakan salah satu senyawa kimia yang terdapat pada banyak tumbuhan dan diketahui flavonoid dapat membantu memberikan perlindungan terhadap tubuh dan dari berbagai serangan penyakit, di antaranya diabetes mellitus. Kadar flavonoid total dalam penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk mengetahui seberapa besar persentase flavonoid yang berperan dalam menjaga kondisi tubuh atau memperbaiki jaringan-jaringan yang rusak, namun sampai saat ini belum ada jaminan bahwa tingginya kandungan fitokimia pada ekstrak berbanding lurus dengan optimalisasi terapi.

Streptozotosin merupakan salah satu zat diabetagonik yang diketahui dapat digunakan untuk menginduksi hewan percobaan. Pemberian streptozotosin adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi hiperglikemik, karena dalam sel streptozotosin serupa dengan glukosa yang diangkut oleh protein pengangkut glukosa yaitu GLUT-2, akan tetapi tidak dikenali oleh protein pengangkut glukosa lainnya. Penurunan kadar insulin dalam darah disebabkan oleh kerusakan pankreas sebagai penghasil hormon insulin karena streptozotosin mampu merusak sel β pankreas secara langsung. Oleh karena itu dibutuhkan suatu senyawa lainnya yang mampu melindungi sel β pankreas dari toksisitas streptozotosin yaitu nikotinamid. Kehadiran nikotinamid

dapat meringankan toksisitas streptozotosin karena nikotinamid diketahui dapat mencegah penipisan di sel  $\beta$  pankreas (Tahara, 2007).

Berdasarkan pengamatan hari ke-5 telah terjadi peningkatan kadar glukosa darah pada seluruh kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kombinasi I, dan kombinasi II setelah semua hewan uji di beri STZ-NA terkecuali kontrol normal. Hasil pengukuran kadar glukosa darah setelah sebelumnya dipuasakan selama 8 jam mengakibatkan semua hewan uji mengalami

peningkatan kadar glukosa darah >126 mg/dL sehingga dikatakan hiperglikemik. Peningkatan kadar glukosa darah yang terjadi adalah berkisar 191,06-191,86 mg/dL. Hasil analisis statistik dengan *independent samples test*, menunjukkan terdapat perbedaan secara bermakna antara kelompok hewan uji normal dengan kelompok hewan uji induksi STZ-NA yaitu 0,00 ( $P < 0,05$ ). Dapat dilihat pada **Gambar 1**, terjadi peningkatan yang signifikan berbeda antara kelompok tikus diinduksi STZ-NA dengan tikus normal.

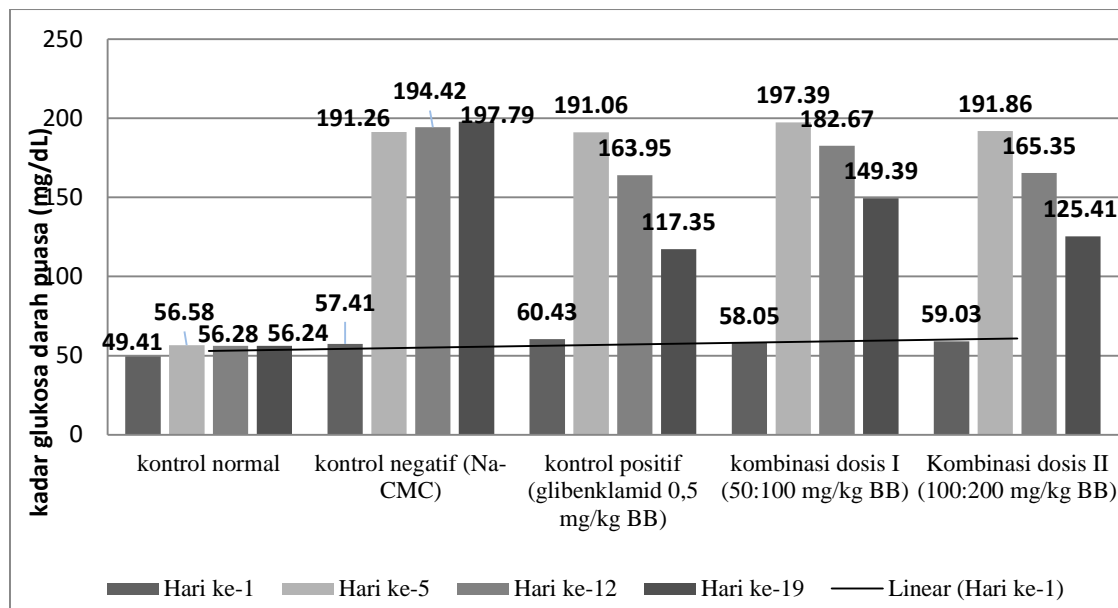


**Gambar 1.** Profil peningkatan glukosa darah tikus setelah diinduksi STZ-NA

Setelah hari ke-5, dipilih hanya Tikus yang mengalami peningkatan glukosa darah dan hari ke-6 dimulai pemberian terapi perlakuan sekali sehari selama 14 hari, pada masing-masing hewan uji terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang bervariasi, demikian pula terjadi penurunan kadar glukosa darah yang terlihat setelah pemberian perlakuan terapi pada tiap kelompok. Pemberian terapi selama 14 hari dilakukan untuk mencapai kadar glukosa darah yang optimal akibat induksi kimia STZ-NA. Pengukuran kadar glukosa darah hari ke-12 dengan kelompok perlakuan yaitu kontrol positif, kombinasi I dan kombinasi II diperoleh kadar glukosa darah masing-masing 163,95 mg/dL, 182,67 mg/dL, dan 165,35 mg/dL, sementara untuk kontrol negatif dan kontrol normal masing-masing sebesar 194,42 mg/dL dan 56,28 mg/dL. Hari ke-19 diperoleh kontrol positif, kombinasi I, dan kombinasi II diperoleh kadar glukosa darah masing-masing 117,35 mg/dL, 149,39 mg/dL, dan 125,41 mg/dL, sementara untuk kontrol negatif dan kontrol normal masing-masing sebesar 197,79 mg/dL dan 56,24 mg/dL. Masing-masing subyek

memberikan respon yang berbeda pada tiap kelompok terhadap perlakuan yang sama. Hal ini disebabkan terdapatnya variasi biologis terhadap dosis yang diberikan.

Dilihat dari hasil persentase penurunan kadar glukosa darah seluruh dosis perlakuan memberikan aktivitas penurunan kadar glukosa darah, namun pada penelitian ini, berdasarkan data tersebut dapat dilihat kelompok terapi yang menurunkan kadar glukosa secara maksimal yaitu pada kontrol positif (Glibenklamid dosis 0,5 mg/kg BB), kemudian persentase penurunan dosis kombinasi II (Ekstrak SM:MD dosis 100:200 mg/kg BB) lebih besar dibandingkan dosis kombinasi I (Ekstrak SM:MD dosis 50:100). Hal ini membuktikan terapi kombinasi dan glibenklamid mampu memberikan aktivitas dalam menekan peningkatan kadar glukosa darah pada hewan uji yang diinduksi STZ-NA dibandingkan kelompok yang hanya diterapi kontrol negatif (Na-CMC). Dapat dilihat pada **Gambar 2**, Terjadi penurunan yang signifikan antara kelompok yang diberikan sediaan uji dengan kelompok kontrol negatif.



**Gambar 2.** Profil penurunan glukosa darah terhadap tikus setelah pemberian perlakuan terapi terhadap tikus yang diinduksi STZ-NA dan tikus normal.

Penentuan adanya perbedaan signifikan antar dosis kombinasi sirih merah dan buah mahkota dewa dilakukan dengan uji statistik ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%. Analisa awal dilakukan untuk uji hiperglikemik setelah induksi STZ-NA, yaitu uji normalitas dengan metode *Kolmogorov-smirnov* untuk melihat distribusi data kadar glukosa darah tikus pada hari ke-5 antara kelompok hewan uji normal dengan kelompok hewan uji induksi STZ-NA menunjukkan semua kelompok tikus terdistribusi normal 0,981 dan 0,706 ( $P > 0,05$ ). Analisa berikutnya dilakukan untuk uji hipoglikemik hari ke-0 hingga ke-12 (t1) dan hari ke-0 hingga ke-19 (t2) selama 14 hari perlakuan menunjukkan semua kelompok terdistribusi normal 0,850 dan 0,104 ( $P > 0,05$ ). Dilanjutkan uji homogenitas dengan metode *levene statistic* sebagai syarat uji ANOVA untuk melihat data kadar glukosa tikus homogen atau tidak. Hasil menunjukkan syarat normalitas dan homogenitas telah terpenuhi 0,756 dan 0,545 ( $P > 0,05$ ).

Analisis one-way ANOVA digunakan untuk mengetahui perbedaan persentase penurunan kadar glukosa darah. Hasil signifikansi menunjukkan bahwa daya hipoglikemik pada hari ke-0 hingga ke-12 (t1) dan hari ke 0 hingga ke-19 (t2) yaitu 0,00 ( $P > 0,05$ ). Data persentase menunjukkan berbeda bermakna, sehingga untuk mengetahui perbedaan signifikansi pada masing-masing perlakuan dilanjutkan uji *Tukey*. Secara statistik menunjukkan pada hari ke-0 hingga ke-12 (t1) dan hari ke-0 hingga ke-19 (t2) tidak memberikan perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan negatif.

Kombinasi II dan kontrol positif pada hari ke-0 hingga ke-12 (t1) tidak memberikan perbedaan yang signifikan, namun memberikan perbedaan yang signifikan dengan kombinasi I. Pada hari ke-0 hingga ke-19 (t2) antara kontrol positif, kombinasi II, dan kombinasi I terjadi perbedaan yang signifikan.

## KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak etanol daun sirih merah dan ekstrak etanol buah mahkota dewa dosis 50:100 mg/kg bb dan dosis 100:200 mg/kg bb mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozototin-nikotinamid. Kelompok terapi yang menurunkan kadar glukosa darah tikus secara maksimal adalah Glibenklamid dosis 0,5 mg/kg BB, kemudian kelompok terapi kombinasi II dosis ekstrak. Ekstrak SM:MD dosis 100:200 mg/kg BB, dan terakhir kelompok kombinasi I dosis ekstrak Ekstrak SM:MD dosis 50:100 mg/kg BB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali. BR *et al.* (2012). Hypoglycemic and antihyperglycemic study of *Phaleria macrocarpa* fruits pericarp. School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia. *Journal of Medicinal Plants Research*, **6**, 1982-1990. DOI: 10.5897/JMPR11.1683
- Amin MI. (2011). Hypoglycemic Effects in Response to *Abelmoshus Esculentus* Treatment : A Research Framework using STZ-Induced Diabetic Rats. Faculty of Dentistry, University Teknologi MARA (UiTM) Malaysia. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, **1**, 63-64.
- Cefalu T. William. (2015). *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. The Journal of Clinical and Applied Research and Education*, **38**, S1-S94.
- Dewi FY, Anthara SM, Dharmayudha OG. (2014). Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*)

- Yang Di Induksi Aloksan. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Udayana, *Buletin Veteriner Udayana*, **6**.
- Dharmayudha OG, Anthara SM, Wiranata AMI, Made L, Sudimartini. (2014). Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Peningkatan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Kondisi Diabetes Yang Diinduksi Aloksan. Universitas Udayana Denpasar, Bali. *Buletin Veteriner Udayana*, **6**.
- Handayani M. (2009). Uji Klinik (Uji Saran Dosis) Efek Hipoglikemik dan Efek Antioksidan Ekstrak Kering Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl pada Sukarelawan Sehat yang diinduksi dengan Glukosa.
- Kunju S. (2012). *Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Mimba (Azadirachta indica Adr. Juss.) dan Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav) pada Tikus Putih Jantan dengan Metode Toleransi Glukosa*. Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Jatinangor.
- Lay M, Karsani. A.S, Mohajer S, Malek A.N.S. (2014). Constituents, nutritional values, phenolics, flavonols, flavonoids, antioxidant and cytotoxicity studies on *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl fruits, Institute of Biological Sciences, Faculty of Science, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, 152.
- Tahara A *et al.* (2008). Hypoglycaemic Effects of Antidiabetic Drugs in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Mildly Diabetic and Streptozotocin-Induced Severely Diabetic Rats. Nordic Pharmacological Society. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology Drug Discovery Research*. Astellas Pharma Inc. Ibaraki Japan.
- Usman F. (2009). *Isolasi Fraksi Flavonoid sebagai Inhibitor Enzim Glukosidase dari Buah Mahkota Dewa*. Skripsi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Weni M. (2014). *Aktivitas Penghambatan Eksrak Sirih Merah (Piper Crocatum) terhadap Pembentukan Malondialdehida (MDA) dan Enzim Tirosinase*, Skripsi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Widowati L. (2003). Uji keamanan buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) dan khasiat antidiabetesnya, tahap I: uji toksisitas akut dan khasiat menurunkan kadar glukosa darah. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, **4**(1), 1412-2855..