

## ***The Effect of Boiled Water from Red Betel Leaves (*Piper crocatum*) on the Histopathology of the Kidneys and Pancreas of Diabetic Mice***

### **Efek Air Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Histopatologi Ginjal dan Pankreas Mencit Diabetes**

**Surati<sup>1</sup>, Dessy Armalina<sup>2</sup>, Erika Wahyuningrum<sup>3</sup>, Deva Alfira Cahayaning<sup>3</sup>, Poppy Fransisca Amelia<sup>4</sup>**

<sup>1,2,3</sup>Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Semarang

<sup>4</sup> Prodi Sarjana Ilmu Biomedis, FIKKes Universitas Karya Husada Semarang

---

#### **ARTICLE INFO**

Article History:

Received : 16 Januari 2024

Revise: 15 Februari 2024

Accepted : 20 Februari 2024

---

\*Corresponding authors: Poppy Fransisca Amelia,  
Prodi Biomedis  
Universitas Karya Husada  
Semarang  
Email :  
ameliapoppy737@gmail.com

---

#### **ABSTRACT**

**Abstrak**

Kandungan yang dimiliki daun sirih merah adalah senyawa flavonoid yang baik untuk menurunkan kadar gula darah. Senyawa flavonoid bersifat antioksidan yang dapat meminimalisasi kerusakan jaringan dengan cara menurunkan peroksida lipid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya efek hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi 25%, 50%, 75n 100% terhadap histopatologi ginjal dan pankreas mencit diabetes dan mengetahui konsentrasi yang efektif. Metode yang digunakan merupakan jenis penelitian eksperimental dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 2 kelompok kontrol yaitu K+ dan K-, dan 4 kelompok perlakuan yaitu P1, P2, P3 dan P4, dengan populasi sampel sebanyak 18 ekor mencit yang dibuat preparat histopatologi ginjal dan pankreasnya dan diamati dengan mikroskop perbesaran 400x dan ulangan 3 lapang pandang. Hasil penelitian dilakukan uji statistik MANOVA (Multivariate Analisis Of Variable). Hewan coba ditretmen dengan pemberian sonde rebusan daun sirih merah dengan konsentrasi 25%, 50%, 75n 100ngan dosis 50 mg dan dosis sonde 0,13 ml kepada mencit diabetes menunjukkan gambaran mikroskopis sel yang mengalami perbaikan. Hasil pengamatan histopatologi pankreas dilakukan uji statistik menggunakan Kruskal Wallis dilanjutkan uji Mann Whitney menunjukkan nilai sig. 0,015 dimana nilai tersebut .

**Kata Kunci:** Diabetes, daun sirih merah, ginjal, pankreas.

**Abstract**

*The content of red betel leaves is flavonoid compounds which are good for lowering blood sugar levels. Flavonoid compounds have antioxidant properties that can minimize tissue damage by reducing lipid peroxidation. This study aims to determine the effect of boiled red betel leaves with concentrations of 25%, 50%, and 75n 100% on the histopathology of the kidneys and pancreas of diabetic mice and to determine the effective concentration. The method used is a type of experimental research with a Completely Randomized Design (CRD) with 2 control groups, namely K+ and K-, and 4 treatment groups, namely P1, P2, P3, and P4, with a sample population of 18 mice for which kidney histopathology preparations were made and pancreas and observed with a microscope with 400x magnification and repeated 3 fields of view. The results of the research were carried out by MANOVA (Multivariate Analysis of Variables) statistical tests. Experimental animals were treated by administering a sonde of boiled red betel leaves with a concentration of 25%, 50%, 75n 100 with a dose of 50 mg, and a sonde dose of 0.13 ml to diabetic mice showing a microscopic picture of the cells experiencing improvement. The results of pancreatic histopathological observations were carried out through statistical tests using Kruskal Wallis followed by the Mann-Whitney test showing a sig value. 0.015 where the value is.*

**Keywords:** Diabetes; kidney; pancreas; red betel leaf.

---

## PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh kurangnya produksi insulin oleh pankreas atau penggunaan insulin yang tidak efisien oleh tubuh. Salah satu hormon yang mengontrol kadar glukosa darah adalah hormon insulin (Safira, 2018). Jumlah keseluruhan kasus diabetes dan prevalensinya telah meningkat selama beberapa dekade terakhir (Sofyanita, 2021).

Indonesia berada di peringkat ketujuh dari sepuluh negara dengan jumlah kasus diabetes tertinggi pada tahun 2019, dengan sekitar 10,7 juta kasus secara keseluruhan, menurut organisasi International Diabetes Federation (IDF). Diperkirakan 9,3% penduduk dunia yang berusia antara 20 dan 79 tahun, atau setidaknya 463 juta orang, menderita diabetes (Kemenkes RI, 2020). Berdasarkan profil kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2019, terdapat 652.822 jiwa penderita diabetes (Dinkes Jateng, 2019).

Penyakit metabolismik seperti diabetes melitus cenderung meningkat. Dimana angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Oleh karena itu diperlukan berbagai penelitian mengenai diabetes melitus. Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk membuat tikus hiperglikemi. Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan mempunyai kemampuan untuk merusak sel beta pancreas. Pemberian aloksan merupakan cara cepat untuk membuat kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan coba. Zat ini dapat diinduksikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada hewan percobaan (Harahap, 2020). Hewan yang paling sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian di laboratorium yang berkaitan dengan bidang patologi, histopatologi, fisiologi, farmakologi, toksikologi, hingga psikiatri adalah mencit karena siklus hidupnya relatif pendek, jumlah per kelahiran banyak, mudah ditangani, karakteristik reproduksinya mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi, fisiologi serta genetik yang mirip dengan manusia (Mutiarahmi et al., 2021). Penyebab dari diabetes yaitu adanya kadar gula darah yang tinggi, sehingga tubuh tidak mampu menggunakan glukosa darah ke dalam sel. Akibatnya tubuh kekurangan atau bahkan tidak dapat memproduksi insulin sehingga gula yang seharusnya diubah menjadi energi oleh insulin, menyebabkan terjadinya penumpukan gula dalam darah.

Pankreas merupakan organ dengan fungsi ganda, yaitu sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Kelenjar endokrin pankreas terdiri dari pulau-pulau kecil, yang merupakan kelompok yang tersebar di sepanjang pankreas eksokrin. Pulau Langerhans terdiri dari beberapa jenis sel yang berbeda yang menghasilkan hormon tertentu, yaitu sel beta ( $\beta$ ) yang menghasilkan hormon insulin, sel alfa ( $\alpha$ ) menghasilkan hormon glukosinolat, sel delta ( $\delta$ ) menghasilkan hormon somatostatin dan sel polipeptida pankreas (PP) penghasil hormon polipeptida pankreatik (Wilujeng & Pangestu, n.d.2021). Apabila fungsi pankreas terganggu, kelenjar ini tidak akan mampu memproduksi enzim pencernaan atau hormon insulin secara optimal. Hal ini bisa menimbulkan penyakit tertentu, seperti intoleransi makanan dan diabetes. Diabetes yang tidak ditangani dapat menyebabkan penyakit jantung, stroke, penyakit ginjal, kebutaan, dan kerusakan saraf di kaki.

Organ primer yang sering mengalami gangguan dari dampak suatu senyawa adalah ginjal karena memiliki aliran volume darah yang tinggi memfilter zat-zat toksik pada filtrat glomerulus dan membawanya melalui sel tubulus (Putri, 2017). Hal ini dianggap dapat menyengsarakan penderita diabetes, sehingga diabetes dipercaya sebagai penyakit yang berbahaya dan menakutkan (Hartini, 2009). Kejadian hiperglikemia kronis pada penderita diabetes melitus dapat menyebabkan hipoksia di interstitium pada ginjal yang akan berdampak pada *Glomerulus Filtrations Rate* (GFR)(Dewi, 2021). Komplikasi diabetes melitus dalam ginjal yang bisa berakhir menjadi gagal ginjal disebut Nefropati Diabetik (Satria et al., 2018). Gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan anemia, jika penderita anemia berat tidak mendapat pengobatan dapat menyebabkan kematian (Khoirin & Hartono, 2021). Penyebab utama adanya perubahan struktur ginjal adalah karena kadar glukosa yang tinggi. Sel

*mesangial* yang menghasilkan TGF- $\beta$ 1 pada kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya peningkatan konsumsi dan transpor glukosa akibat ekspresi berlebih dari mRNA dan protein GLUT-1. Gangguan pada fungsi ginjal penderita DM diindikasikan melalui peningkatan kreatinin serum, asam urat, dan nitrogen urea darah (Kamaliani et al., 2019).

Insulin dan obat hipoglikemik oral digunakan sebagai pengobatan sementara untuk mengontrol kadar gula darah pada penderita diabetes, namun ada alternatif lain yaitu penggunaan herbal antidiabetes yang populer adalah sirih merah (*Piper crocatum*), karena tanaman ini mengandung senyawa metabolik sekunder yang bertindak sebagai agen hipoglikemik. Tanaman sirih merah mempunyai banyak khasiat, seperti: senyawa *flavonoid* dan *polovenolad* yang dapat berfungsi sebagai antioksidan, obat untuk menurunkan kadar gula darah (antidiabetik), anti kanker, antiseptik dan anti-inflamasi. Kandungan zat lain berupa senyawa alkaloid mempunyai sifat anti neoplastik yang ampuh menghambat pertumbuhan sel-sel kanker (Reveny, 2011). Senyawa *flavonoid* dan *alkaloid* merupakan zat aktif yang sudah diteliti mempunyai aktivitas hipoglikemik. *Flavonoid* dapat menghambat kerja enzim *a-glukosidase* dalam *luteolin*. Enzim *glukosidase* yaitu enzim yang berperan dalam mengetahui kemampuan suatu tumbuhan sebagai zat antidiabetes secara *in vitro* menggunakan teknik penghambatan (Kendran et al., 2013).

Pada penelitian sebelumnya oleh Shinta dan Sudyanto (2016) menyimpulkan bahwa air rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) mempunyai pengaruh untuk menurunkan kadar glukosa darah mencit putih jantan. Hal ini ditunjukkan dengan nilai signifikansi  $<0.05$ . Sehingga disimpulkan bahwa air rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) dapat dijadikan alternatif obat herbal penurun glukosa darah (Shinta & Sudyanto, 2016). Serta Nasi, Liestiono S,dkk (2015) telah dilakukan penelitian mengenai proses memberi air rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap hewan coba yang hasilnya terjadi penurunan kadar gula darah. Perubahan histopatologi pulau langerhans pada penderita diabetes juga telah dilaporkan sejumlah peneliti yaitu terdapat perubahan secara kuantitatif (pengurangan jumlah atau ukuran) maupun secara kualitatif (terjadi nekrosis, degenerasi danamyloidosis, vakuolalisasi) (Nubatonis et al., 2018). Sedangkan menurut Maya Sari Putri pada tahun 2017 menyimpulkan bahwa hasil pengamatan pada morfologi ginjal menunjukkan tidak terdapat perubahan warna pada kelompok kontrol dan perlakuan, namun ekstrak etanol daun pirdot pada dosis 300 memberi pengaruh penurunan ukuran diameter pada glomerulus (Putri, 2017).

Penelitian dilakukan dengan tujuan yaitu untuk mengetahui pengaruh air rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan variasi konsentrasi sebesar 25%, 50%, 75% dan 100% terhadap histopatologi ginjal dan pancreas mencit (*Mus musculus*) diabetes.

## METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 2 kelompok kontrol yaitu K+ dan K-, dan 4 kelompok perlakuan yaitu P1, P2, P3 dan P4, dengan perhitungan populasi sampel dari rumus *Gomez dan gomez* dengan hasil sebanyak 18 ekor mencit yang dibuat preparat histopatologi ginjalnya dan diamati pada mikroskop. Kontrol negative (K-)/mencit sehat; (K+): kontrol positif/mencit diabetes tanpa perlakuan; P1: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 25%; P2: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 50%; P3: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil

rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 75%; P4: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 100%.

Hewan yang digunakan yaitu mencit (*Mus musculus*) jantan sehat berumur 8 – 12 minggu dan berat antara 20 – 30 gram. Penelitian dimulai dengan adaptasi mencit selama 7 hari, kemudian pada hari ke-8 dilakukan induksi aloksan dengan dosis 100mg/KbBB yang dikonversi dari dosis manusia ke mencit selama 3 hari.

Selanjutnya menghitung mililiter yang akan di induksikan kepada mencitnya dengan ketentuan sesuai petunjuk yang ada dikemasan. Misalkan, pada kemasan tertera setiap 1 gram aloksan dilarutkan ke dalam 5ml aquadest.

Aloksan diinduksikan sebanyak satu kali kepada kelompok K+, P1, P2, P3 dan P4. Pada hari ke-11 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah mencit untuk memastikan mencit telah mengalami diabetes dengan kadar glukosa darah >200 mg/dl. Tahap selanjutnya adalah persiapan pembuatan air rebusan daun sirih merah dengan konsentrasi 100%, 75%, 50% dan 25%. Daun sirih merah yang digunakan yaitu yang setengah tua dari ruas 6 – 12. Pemberian sonde air rebusan daun sirih merah dilakukan selama 7 hari. Kemudian dilakukan proses maserasi dan histoteknik organ ginjal dan dilakukan pengamatan pada perbesaran 400x dengan ulangan 3 lapang pandang. Pengamatan dilakukan dengan mengukur penyempitan tubulus dan diameter glomerulus.

Kriteria penilaian penyempitan tubulus yaitu bentuk tubulus mengecil dan menutup, bentuk tidak beraturan serta tidak terlihat lagi adanya brush border pada tubulus proksimal dan dicatat hasil pengamatannya. Sedangkan kriteria penilaian diameter glomerulus yaitu dengan mengukur luas glomerulus dengan menggunakan program autovisual pada computer. Pemeriksaan dilakukan dengan histoteknik.

Data yang didapat berupa data primer dari nilai pengukuran tubulus dan diameter glomerulus. Sebelum dilakukan analisis data, dilakukan uji normalitas terlebih dahulu. Uji normalitas data histopatologi ginjal menggunakan Shapiro-Wilk menjelaskan bahwa data uji normalitas *Shapiro-wilk* dari pengukuran tubulus dan diameter glomerulus dari keseluruhan kelompok eksperimen didapatkan hasil signifikansi >0,05 yang menunjukkan data hasil eksperimen tersebut merupakan data normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskall-Wallis Test*.

Uji normalitas pengamatan inti sel dan sitoplasma pankreas menunjukkan bahwa pada perlakuan ARDSM konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100% secara berturut-turut memperoleh nilai signifikansi 0,363 (>0,05); 0,637 (>0,05); 0,00 (<0,05), dan 0,00 (<0,05). Hasilnya adalah data tidak berdistribusi normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji MannWhitney.

## HASIL

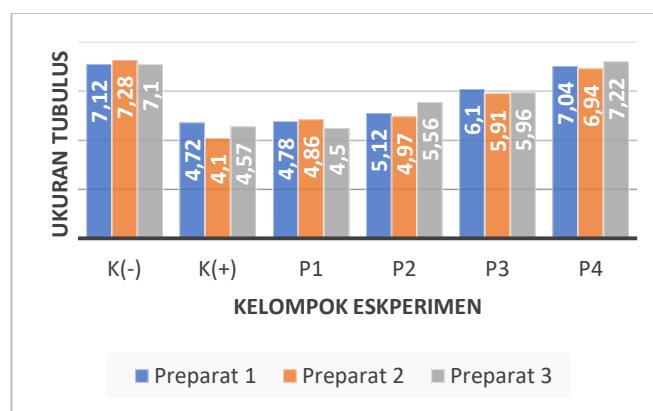
Berdasarkan penelitian yang dilakukan di laboratorium hewan coba FK Universitas Diponegoro Semarang mulai tanggal 20 Januari 2022. Hasil pengukuran gula darah pada K- atau mencit sehat yang tidak diberi perlakuan apapun di dapatkan bahwa ketiga mencit mempunyai gula darah normal. Kadar normal gula darah pada mencit berkisar antara 62,8 mg/dl-176 mg/dl dan mencit dinyatakan hiperglikemia jika kadar glukosa darah >200 mg/dl. Hasil pengukuran gula darah pada kelompok Kontrol Positif (+) yang diberi induksi aloksan didapatkan hasil bahwa kadar gula darah 395mg/dl, 597mg/dl, >600mg/dl dan mengalami penurunan setelah pemberian air rebusan daun sirih merah menjadi 389mg/dl, 452mg/dl, 486 mg/dl namun nilai tersebut masih dalam kadar lebih dari normal (Hiperglikemia). Hasil pengukuran gula darah pada kelompok perlakuan P1 sebelum dilakukan perlakuan 526mg/dl, >600mg/dl, >600mg/dl dan mengalami penurunan 16,41%, P(2) sebelum

dilakukan perlakuan >600mg/dl, >600mg/dl, 523mg/dl dan mengalami penurunan sebesar 20,4%, P(3) sebelum dilakukan perlakuan >600mg/dl, >600mg/dl, 463mg/dl dan mengalami penurunan sebesar 21%, P(4) sebelum dilakukan perlakuan >600mg/dl, >600mg/dl, 440mg/dl dan mengalami penurunan sebesar 58,4%.

#### a. Pengamatan Ginjal

Berdasarkan penelitian yang dilakukan didapatkan hasil pemeriksaan mikroskopis pengukuran sel tubulus ginjal pada kelompok K+, K-, P1, P2, P3 dan P4 dapat dilihat pada gambar 1 grafik rata-rata ukuran penyempitan tubulus per preparat sebagai berikut :

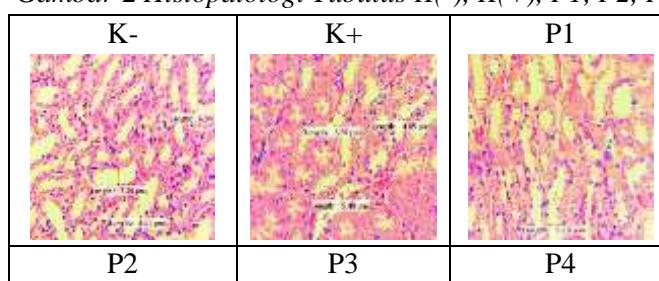
Gambar 1 Grafik Rata-rata Ukuran Penyempitan Tubulus Per-Preparat

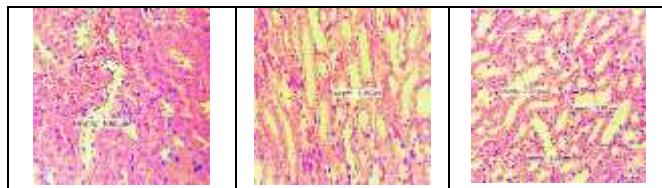


Berdasarkan pada grafik diatas bahwa kelompok (K-): kontrol negatif/mencit sehat mempunyai ukuran pada preparat pertama 7,12, preparat kedua 7,28 dan preparat ketiga 7,1. (K+): kontrol positif/mencit diabetes tanpa perlakuan mempunyai ukuran pada preparat pertama 4,72, preparat kedua 4,1 dan preparat ketiga 4,57. (P1): mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 25%; mempunyai ukuran pada preparat pertama 4,78, preparat kedua 4,86 dan preparat ketiga 4,5. (P2) : mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 50% mempunyai ukuran pada preparat pertama 5,12, preparat kedua 4,97 dan preparat ketiga 5,56. P3: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 75% mempunyai ukuran pada preparat pertama 6,1, preparat kedua 5,91 dan preparat ketiga 5,96. (P4) : mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 100% mempunyai ukuran pada preparat pertama 7,04, preparat kedua 6,94 dan preparat ketiga 7,22

Gambar hasil pengamatan histopatologi pengukuran tubulus ginjal dapat dilihat pada Gambar 2 sebagai berikut :

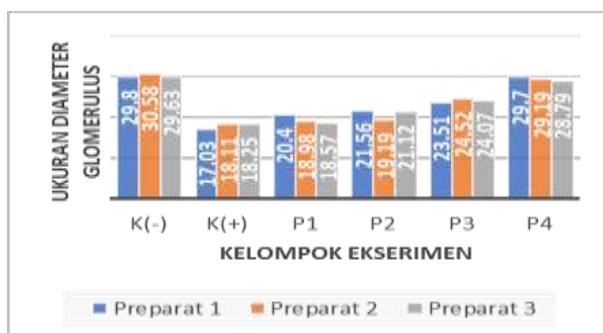
Gambar 2 Histopatologi Tubulus K(-), K(+), P1, P2, P3, dan P4





Hasil pemeriksaan mikroskopis pengamatan diameter ginjal pada kelompok K+, K-, P1, P2, P3 dan P4 sebagai berikut :

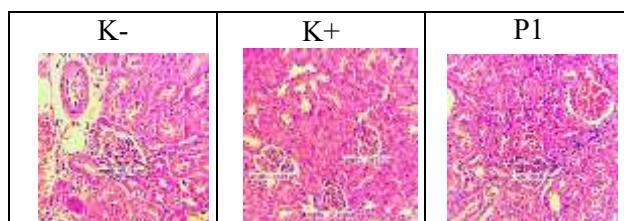
Gambar 2 Grafik Rata-rata Ukuran Diameter Glomerulus Per-Preparat

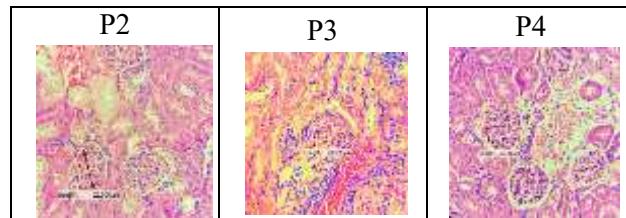


Berdasarkan dari gambar diatas didapatkan bahwa (K-): kontrol negatif/mencit sehat mempunyai ukuran pada preparat pertama 29,8, preparat kedua 30,58 dan preparat ketiga 29,63; (K+): kontrol positif/mencit diabetes tanpa perlakuan mempunyai ukuran pada preparat pertama 17,03, preparat kedua 18,11 dan preparat ketiga 18,25; P1: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 25% mempunyai ukuran pada preparat pertama 20,4, preparat kedua 18,98 dan preparat ketiga 18,57; P2: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 50% mempunyai ukuran pada preparat pertama 21,56, preparat kedua 19,19 dan preparat ketiga 21,12; P3: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 75% mempunyai ukuran pada preparat pertama 23,51, preparat kedua 24,52 dan preparat ketiga 24,07; P4: mencit diabetes yang diberi perlakuan sonde air hasil rebusan dari daun sirih merah dengan konsentrasi sebanyak 100% mempunyai ukuran pada preparat pertama 29,7, preparat kedua 29,19 dan preparat ketiga 28,79.

Gambar hasil pengamatan histopatologi diameter ginjal dapat dilihat pada Gambar 4 sebagai berikut:

Gambar 4 Ukuran Diameter Glomerulus K(-), K(+), P1, P2, P3, dan P4





Data hasil pembacaan ukuran sel tubulus dan glomerulus pada Gambar 1 dan Gambar 3 kemudian dilakukan uji normalitas data didapatkan nilai signifikansi  $> 0,05$  sehingga data tersebut merupakan data terdistribusi normal. Kemudian data dilakukan uji homogenitas, hasil uji homogenitas didapatkan signifikansi  $> 0,05$  dapat diartikan bahwa data tersebut homogen.

Setelah data dipastikan normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji *multivariate anova* (MANOVA). Tabel deskriptif statistik didapatkan data bahwa rata-rata pengukuran pada setiap kelompok penelitian menunjukkan hasil yang berbeda-beda dan menunjukkan rentang yang cukup signifikan. Hasil rata-rata kontrol negatif atau mencit sehat dianggap sebagai acuan nilai normal ukuran perubahan jaringan ginjal. Uji statistik MANOVA pada tabel *Pairwise Comparisons* menyatakan bahwa signifikansi antara kelompok eksperimen satu dengan yang lainnya  $> 0,05$  maka data dianggap tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Hasil uji *multivariate test* dapat dilihat pada Tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 1 Hasil Uji *Multivariate test*

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig. df
K_Eksperimen	Pillai's Trace	1.117	3.033	10.000	24.000	.013
	Wilks' Lambda	.011	19.205 <sup>a</sup>	10.000	22.000	.000
	Hotelling's Trace	81.624	81.624	10.000	20.000	.000
	Roy's Largest Root	81.476	1.955E2 <sup>b</sup>	5.000	12.000	.000

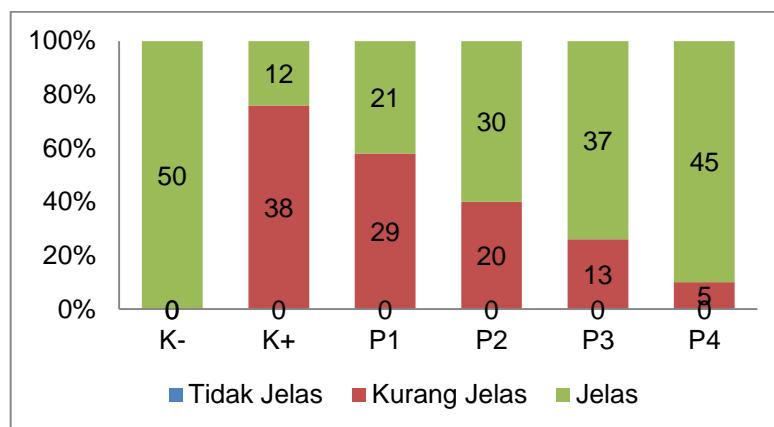
Sumber: Data primer, 2022

Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil pembacaan tabel *multivariate test* didapatkan hasil signifikansi  $< 0,05$ . Sehingga diketahui bahwa pada masing-masing kelompok eksperimen mempunyai pengaruh yang berbeda-beda dan signifikan terhadap ukuran tubulus dan diameter glomerulus.

#### b. Pengamatan Pankreas

Penelitian dilanjutkan dengan pengamatan histopatologi pada inti sel dan sitoplasma pada pulau langerhans pankreas mencit untuk mengetahui nekrosis sel yang dialami pada masing-masing perlakuan.

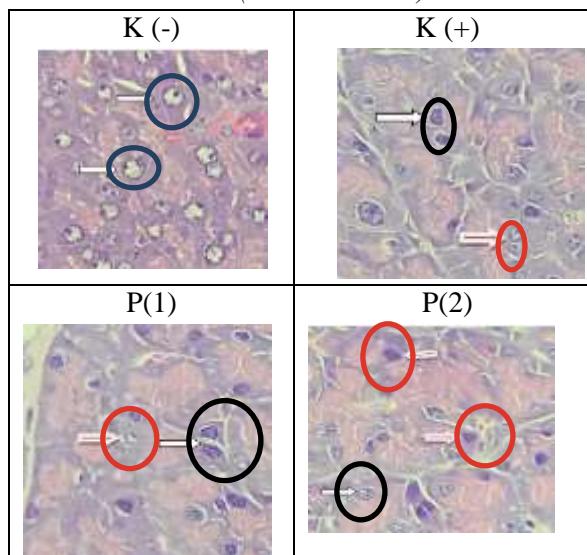
*Grafik 4 Inti sel dan Sitoplasma Pulau Langerhans Pankreas Mencit (Mus Musculus)*

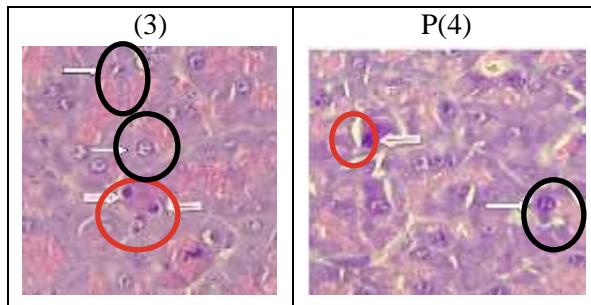


Sumber : Data Primer, 2022

Berdasarkan pengamatan inti sel dan sitoplasma pada pulau langerhans pankreas mencit kategori jelas pada K (-) paling banyak ditemukan dan dapat dihitung prosentase penurunan histopatologi kategori jelas tiap perlakuan terhadap K (-) yaitu penurunan yang terjadi K(+) terhadap K(-) sebesar 76%, penurunan yang terjadi pada P(1) terhadap K(-) sebesar 58 %, penurunan yang terjadi pada P(2) terhadap K(-) sebesar 40%, penurunan yang terjadi pada P(3) terhadap K(-) sebesar 26%, penurunan yang terjadi pada P(4) terhadap K(-) sebesar 10%. Gambaran hasil pengamatan histopatologi inti sel dan sitoplasma pulau Langerhans pankreas mencit dapat dilihat sebagai berikut :

*Gambar 5 Hasil Histopatologi Inti Sel dan Sitoplasma Pulau Langerhans Pankreas mencit (Mus Musculus)*





KET :

- ➡ Inti sel dan sitoplasma jelas
- ➡ Inti sel dan sitoplasma kurang jelas

Pada gambar 5. perlakuan K- adalah kontrol negatif atau mencit sehat tanpa perlakuan, K+ adalah kontrol positif mencit yang hanya diinduksi aloksan, P1 adalah mencit diberi perlakuan air rebusan daun sirih merah konsentrasi 25%, P2 adalah mencit diberi air rebusan daun sirih merah konsentrasi 50%, P3 adalah mencit diberi air rebusan daun sirih merah konsentrasi 75%, P4 mencit diberi air rebusan daun sirih merah konsentrasi 100%

Uji statistik menggunakan Non-Parametrik dengan pengaplikasian beberapa sampel tidak berhubungan yaitu menggunakan Kruskal-Wallis test. Nilai signifikansi yang didapatkan adalah 0,015 yang artinya nilai lebih kecil dari 0,05 ( $<0,05$ ) , maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis nol ditolak dan hipotesis alternatif diterima artinya hasil penelitian terdapat pengaruh pemberian ARDSM terhadap histopatologi pankreas mencit. Maka dilanjutkan dengan uji MannWhitney untuk mengetahui perbedaan signifikansi jumlah inti sel dan sitoplasma pankreas mencit (Mus Musculus) hasilnya adalah kelompok P3 dan P4 terjadi perbedaan yang signifikan terhadap K+ dan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap K-.

## PEMBAHASAN

Kadar gula darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Glukosa yang dialirkan melalui darah adalah sumber utama energi untuk sel-sel tubuh. Kadar gula dalam darah di monitor oleh pankreas. Bila konsentrasi glukosa menurun karena dikonsumsi untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh pankreas melepaskan glukagon, kemudian sel-sel mengubah glikogen menjadi glukosa (proses ini disebut glikogenolisis). Glukosa dilepaskan ke dalam aliran darah, hingga meningkatkan gula darah. Apabila kadar gula darah meningkat karena perubahan glikogen maka ada hormon yang dilepaskan dari butir-butir sel yaitu insulin yang menyebabkan hati mengubah lebih banyak glukosa menjadi glikogen. Kadar gula di dalam darah yang tinggi disebut dengan Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus adalah suatu penyakit dimana kadar glukosa (gula sederhana) di dalam darah tinggi karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin secara adekuat (Utaminingsih, 2009).

Kadar gula yang tinggi apabila tidak segera mendapat terapi maka akan menimbulkan komplikasi seperti koma hipoglikemia, penyakit jantung koroner, stroke, gangren, kesemutan, dan disfungsi ereksi, gagal ginjal dan kerusakan pada pankreas. Untuk menghindari terjadinya komplikasi penyakit pada

penderita diabetes melitus maka diperlukan untuk mengontrol atau menurunkan kadar gula darah. Sebaiknya penderita Diabetes Melitus dapat mengatur pola makan dan teratur cek gula darah, disamping itu untuk membantu mengontrol atau menurunkan gula darah penderita Diabetes Mellitus selain menggunakan obat-obatan diabetes juga dapat memanfaatkan tanaman tradisional yang lebih alamiah yaitu mengkonsumsi daun sirih merah.

Daun sirih merah mempunyai kandungan yang baik untuk menurunkan kadar gula darah terutama dengan meminum air rebusannya.(Hertarinda, 2013). Kandungan yang paling baik dari daun sirih merah dalam penurunan kadar glukosa darah adalah senyawa *flavonoid*. *Alkaloid* dan *flavonoid* yaitu senyawa aktif yang mempunyai aktivitas hipoglikemik (menurunkan kadar glukosa darah). *Flavonoid* bekerja untuk menghambat enzim glukosidase dalam luteolin. Enzim glukosidase yaitu enzim yang berfungsi untuk mengetahui kemampuan suatu tumbuhan sebagai antidiabetes secara *in vitro* dengan teknik penghambatan.(Direktorat P2PTM, 2021)

Senyawa flavonoid bersifat antioksidan. Antioksidan yaitu suatu zat yang dapat membunuh zat lain yang mampu membuat sel menjadi rapuh dan dapat memperbaiki sel yang rusak. Antioksidan merupakan zat penting yang berfungsi sebagai penangkal radikal bebas. Bagi penderita diabetes mellitus (DM), antioksidan dapat meminimalisasi kerusakan jaringan dengan cara menurunkan peroksida lipid. Diabetes yang disebabkan oleh aloksan dapat berpengaruh terhadap kerusakan sel-sel penyusun jaringan ginjal seperti tubulus dan glomerulus. Degenerasi lebih sering ditemukan pada sel glomerulus, sedangkan nekrosis lebih sering ditemukan pada sel tubulus. Gangguan pancreas bisa menyebabkan pancreas kehilangan kemampuan memproduksi dan melepaskan insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh. Tubuh yang tidak bisa menggunakan insulin disebut sebagai resistensi insulin yang menyebabkan gula darah naik. Pada penderita diabetes system imun menyerang sel-sel pancreas yang menghasilkan insulin. (Yulinta et al., 2013).

Untuk menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus dapat dilakukan secara non farmakologi yaitu dengan cara pemberian air rebusan daun sirih merah. Daun sirih merah mengandung zat tanin yang didalamnya terdapat flavonoid dan alkaloid yang merupakan senyawa aktif yang memiliki aktivitas hipoglikemik, senyawa tersebut dapat membantu regenerasi sel pankreas dalam menghasilkan insulin. Mengkonsumsi rebusan daun sirih merah berpengaruh terhadap perubahan kadar gula darah pada pasien Diabetes Mellitus. Hal ini disebabkan oleh senyawa flavonoid dan alkaloid yang bersifat sebagai penurun kadar gula darah. Selain itu senyawa alkaloid yang banyak dalam daun sirih merah mampu meningkatkan aktivitas enzim glukosa oksidase sehingga semakin banyak glukosa yang diserap oleh sel-sel tubuh. Flavonoid dapat meregenerasi kerusakan sel beta pankreas, flavonoid merupakan antioksidan yang dapat menghilangkan, membersihkan, menahan pembentukan ataupun meniadakan pengaruh radikal bebas. Flavonoid bekerja dengan menghambat kerusakan sel-sel pulau langerhans di pankreas dan meregenerasi sel-sel sehingga memproduksi insulin kembali (Maryani, 2014).

Hasil pengamatan mikroskopis ginjal menunjukkan sel tubulus dan glomerulus ginjal mengalami degenerasi dan nekrosis. Kerusakan ini terjadi pada kelompok K(+) yaitu mencit yang diinduksi aloksan tanpa diberi perlakuan dan semua kelompok perlakuan meliputi P1, P2, P3, dan P4, hal ini menunjukkan bahwa pemberian aloksan dapat berpengaruh terhadap kerusakan sel pada ginjal. Degenerasi dan nekrosis sel yang paling ringan ditemukan pada kelompok P3 dan P4 dengan konsentrasi air rebusan daun sirih merah sebesar 75% dan 100% dengan dosis sonde 0,13ml terjadi pembesaran jaringan dengan pengamatan mikroskopis ukuran sel yang hampir sama dengan kelompok K(-) atau mencit sehat. Hal ini menunjukkan bahwa air rebusan daun sirih merah dengan konsentrasi 75% dan 100% memiliki kandungan senyawa aktif yang lebih banyak dibandingkan dengan konsentrasi 25% dan 50%.

Hasil pengamatan mikroskopis pankreas mencit pada (K-) tanpa diberi perlakuan menunjukan kondisi pankreas yang normal tampak inti sel dan sitoplasma yang terlihat jelas ditandai dengan inti sel yang berwarna biru keunguan dan sitoplasma berwarna merah muda dengan jumlah yang cukup banyak. Pada kelompok (K+) yang telah diinduksi aloksan terjadi perubahan sel ditandai dengan inti sel dan sitoplasma yang kurang jelas dengan warna yang lebih pudar. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang diberi perlakuan air rebusan daun sirih merah (*Piper Crocatum*) P1,P2,P3,P4 menunjukkan keadaan yang semakin baik yaitu sel mulai terlihat normal dapat dilihat dari inti sel yang berbentuk bulat dan susunan teratur bentuk sel terlihat seperti pada pengamatan K-.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengamatan penelitian yang didapat maka dapat disimpulkan bahwa histopatologi ginjal mencit diabetes yang diberi sonde air rebusan daun sirih merah dengan konsentrasi 25% terdapat pengaruh terhadap pembesaran ukuran sel tubulus sebesar 5,6% dan diameter glomerulus sebesar 8,5% dibandingkan dengan mencit diabetes, konsentrasi 50% terdapat pengaruh terhadap pembesaran ukuran sel tubulus sebesar 16,8% dan diameter glomerulus sebesar 15,9% dibandingkan dengan mencit diabetes, konsentrasi 75% terdapat pengaruh terhadap pembesaran ukuran sel tubulus sebesar 34,3% dan diameter glomerulus sebesar 35% dibandingkan dengan mencit diabetes, dan konsentrasi 100% terdapat pengaruh terhadap perbaikan ukuran sel tubulus sebesar 58,2% dan diameter glomerulus sebesar 64,2% dibandingkan dengan mencit diabetes. Kemudian pada histopatologi pankreas mencit (*Mus musculus*) yang diberi air rebusan daun sirih merah 25% didapatkan inti sel dan sitoplasma pulau langerhans terjadi penurunan pada P(1) terhadap K(-) sebesar 58 %, penurunan pada P(2) terhadap K(-) sebesar 40%, penurunan pada P(3) terhadap K(-) sebesar 26%, penurunan pada P(4) terhadap K(-) sebesar 10%. Konsentrasi yang paling baik yaitu air rebusan daun sirih merah dengan konsentrasi 75% dan 100% karena berdasarkan pengamatan histopatologi didapatkan pembesaran ukuran sel serta inti sel dan sitoplasma yang hampir sama dengan ukuran sel pada mencit sehat

Hasil penelitian ini sebagai dasar untuk penelitian berikutnya dengan mempertimbangkan nilai perbandingan konsentrasi dengan rentang jarak yang lebih kecil baik diatas maupun dibawahnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dewi, M. P. S. (2021). *Kadar Glukosa Darah Sewaktu pada Pasien PROLANIS Trimester I dan Trimester II*. 03(01), 56–60.
- Dinkes Jateng, (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah). (2019). Profil Kesehatan Provinsi Jateng Tahun 2019. *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah*, 3511351(24), 61.
- Direktorat P2PTM, (Direktorat P2PTM). (2021). *Penyakit Diabetes Melitus*.
- Handini, H. D., & Rohmah, J. (2018). Original Research Articles Efektivitas Formulasi Ekstrak Daun Sirih Merah ( *Piper crocatum* ) Dengan Ekstrak Daun Pandan Wangi ( *Pandan amaryllifolius Roxb .* ) Terhadap Hiperglikemia Serta Histopatologi Pankreas Mencit D-IVTeknologi Laboratorium Medis , F. Medicra (*Journal of Medical Laboratory Science/ Technology*), 1(2), 54–67.
- Harahap, R. S. (2020). *Studi Literatur Perbandingan Efektifitas Streptozotocin dan Aloksan sebagai Agen Diabetagonik pada Uji In Vivo*.
- Hartini, D. S. (2009). *Diabetes? Siapa Takut - Dr. Sri Hartini KS Kariadi - Google Buku*.
- Hertarinda. (2013). *Uji Toksisitas Subkronis Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) pada Tikus Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal dan Kadar Kreatinin*.
- Kamaliani, B. R., Setiasih, N. L. E., & Winaya, I. B. O. (2019). *Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus*

- Wistar Diabetes Melitus Eksperimental yang Diberikan Ekstrak Etanol Daun Kelor.* 21. Kemenkes RI, (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia). (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI*.
- Kendran, A. A. S., Gelgel, K. T. P., Pertiwi, N. W. L., Anthara, M. S., & Dharmayuda, A. A. G. O. (2013). Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Putih Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Veteriner*, 14(4), 527–533.
- Khoirin, W. A., & Hartono, R. (2021). Kadar Hemoglobin pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jaringan Laboratorium Medis*, 03(01), 24–29.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), 134–145. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.10.1.134>
- Nubatonis, D. C., Ndaong, N. anggadewi, & Selan, Y. N. (2018). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sambiloto(Andrographis paniculata Nees) Terhadap Histopatologi Pankreas Mencit (Mus musculus) Diabetes Melitus (DM) Tipe I.* 3(14), 63–65. <http://eprints.mums.ac.ir/236/> [https://ijogi.mums.ac.ir/article\\_8979.html](https://ijogi.mums.ac.ir/article_8979.html)
- Putri, M. S. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Pirdot (Saurauia vulcani Korth.) Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Mencit Jantan(Mus musculus L.) yang Diinduksi Diabetes dengan Aloksan. In *Analisis Kesadahan Total dan Alkalinitas pada Air Bersih Sumur Bor dengan Metode Titrimetri di PT Sucofindo Daerah Provinsi Sumatera Utara*.
- Refdanita, Veryanti, P. R., Wulandari, A., Muti, A. F., & Sianturi, S. (2019). *Petunjuk dan Paket Materi Praktikum Farmakologi*. Institut Sains dan Teknologi Nasional Jakarta.
- Reveny, J. (2011). Daya Antimikroba Ekstrak dan Fraksi Daun Sirih Merah (Piper betle Linn.). *Jurnal ILMU DASAR*, 12, 6–12.
- Safira, K. (2018). *Buku Pintar Diabetes: Kenali, Cegah, dan Obati!* HEALTHY.
- Satria, H., Decroli, E., & Afriwardi, A. (2018). Faktor Risiko Pasien Nefropati Diabetik Yang Dirawat Di Bagian Penyakit Dalam Rsup Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(2), 149.
- Shinta, D. Y., & Sudyanto, S. (2016). Pemberian Air Rebusan Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav) Terhadap Kadar Glukosa dan Kolesterol Darah Mencit Jantan. *Sainstek : Jurnal Sains Dan Teknologi*, 8(2), 180.
- Sofyanita, E. N. (2021). *Rasio Penutupan Luka pada Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin dengan Perlakuan Dressing Tipe Pasif dan Interaktif (Penelitian Pendahuluan)* Wound Closure Ratio in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice Treated by Passive and Interactive Dressing (Pilo. 03(02), 67–71.
- Wilujeng, & Pangestu, W. (n.d.). *Pengaruh Pemberian Infusa Albedo Semangka Terhadap Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus Jantan (Rattus norvegicus) Sebagai Sumber Belajar Biologi*. Retrieved November 10, 2021, from <https://eprints.umm.ac.id/69800/>
- Yulinta, N. M. R., Gelgel, K. T. P., & Kardena, I. M. (2013). Efek Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Putih Diabetik yang Diinduksi Aloksan. *Buletin Veteriner Udayana*, 5(8 (27)).