

Research Article

The Effect of Red Betel Leaf Ethanol Extract (Piper crocatum) to Histopathological Image of Rat (Rattus norvegicus) Cardiac Muscle Induced by Alloxan

Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Otot Jantung Tikus (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Aloksan

Riky Alberth Lerrick^{1*}, Efrisca M. Br Damanik², Anita Lidesna Shinta Amat³, Rr. Listyawati Nurina⁴

¹Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana,

²Departemen Penunjang Diagnostik Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana, Jl. Adisucipto, Penfui, Kota Kupang, 85001

³Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana, Jl. Adisucipto, Penfui, Kota Kupang, 85001

⁴Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana, Jl. Adisucipto, Penfui, Kota Kupang, 85001

*Riky Alberth Lerrick
rikyalberth08@gmail.com

Abstract

Introduction: Red betel leaves (*Piper crocatum*) contain flavonoids, alkaloids, saponins, and tannins, which have antidiabetic properties. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion or action, leading to increased production of Reactive Oxygen Species (ROS). The antioxidants in red betel leaf extract are expected to reduce ROS formation and protect cardiac muscle from DM-induced damage..

Methods: This laboratory experimental study used a true experimental post-test only control group design. Thirty rats were divided into five groups: positive control (KK+), negative control (KK-), and treatment groups (KP1, KP2, KP3), each consisting of six rats. Histopathological features of cardiac muscle, including interstitial fibrosis, ventricular myocyte hypertrophy, and intramyocyte lipid deposits, were assessed. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and Post Hoc LSD.

Results: There was a significant difference in ventricular myocyte hypertrophy between groups ($p = 0.009$), but no significant differences were observed in interstitial fibrosis ($p = 1.000$) and intramyocyte lipid deposits ($p = 0.866$).

Discussion: Red betel leaf extract at 150 mg/kg body weight effectively reduced ventricular myocyte hypertrophy in diabetic rats

Conclusion: Red betel leaf extract significantly reduced ventricular myocyte hypertrophy but had no effect on fibrosis or intramyocyte lipid deposits.

Keywords: Red Betel Leaf, Diabetes Mellitus, Alloxan, Histopathology of the Cardiac Muscle

How to Cite: Lerrick RA, Damanik EM, Amat ALS, Nurina RL. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Otot Jantung Tikus (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Aloksan. Cendana Medical Journal (CMJ). 2025; 13(2): 386-390. DOI: 10.35508/cmj.v13i2.22056 © 2025 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License. 

Research Article

Abstrak

Pendahuluan: Daun sirih merah (*Piper crocatum*) mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin yang memiliki sifat antidiabetes. Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat penurunan sekresi atau kerja insulin, yang menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Antioksidan dalam ekstrak daun sirih merah diharapkan dapat mengurangi pembentukan ROS dan melindungi otot jantung dari kerusakan akibat DM..

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *true experimental post-test only control group*. Tiga puluh ekor tikus dibagi menjadi lima kelompok: kontrol positif (KK+), kontrol negatif (KK-), dan tiga kelompok perlakuan (KP1, KP2, KP3), masing-masing terdiri dari enam ekor. Gambaran histopatologi otot jantung yang diamati meliputi fibrosis interstisial, hipertrofi miosit ventrikel, dan deposit lipid intramiosit. Data dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan pada hipertrofi miosit ventrikel antar kelompok ($p = 0,009$), namun tidak ditemukan perbedaan signifikan pada fibrosis interstisial ($p = 1,000$) dan deposit lipid intramiosit ($p = 0,866$).

Diskusi: Ekstrak daun sirih merah dosis 150 mg/kg BB efektif mengurangi hipertrofi miosit ventrikel pada tikus diabetes.

Kesimpulan : Ekstrak daun sirih merah secara signifikan mengurangi hipertrofi miosit ventrikel, namun tidak berpengaruh terhadap fibrosis atau deposit lipid intramiosit.

Kata Kunci: Daun Sirih Merah, Diabetes Melitus, Aloksan, Histopatologi Otot Jantung

Pendahuluan

Sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan salah satu tanaman herbal yang tumbuh di Indonesia. Daun sirih merah sebagai tanaman herbal karena memiliki senyawa aktif yang merupakan senyawa dalam metabolisme tumbuhan. Penelitian oleh Patala,dkk (2021) tentang potensi ekstrak daun sirih merah untuk tikus diabetes menyatakan bahwa senyawa yang dikandung oleh sirih merah antara lain adalah flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin. Senyawa flavonoid, salah satu senyawa fenolik yang berperan sebagai antioksidan, antidiabetik, antiseptik, antiinflamasi, dan antikanker. Flavonol (subkelas dari flavonoid) menurut penelitian Chapman,dkk (2019) tentang *Reactive Oxygen Species* (ROS) memiliki potensi antioksidan, sehingga

ga mampu menghambat ROS yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas pada kondisi diabetes melitus.¹

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme kronis ditandai oleh gejala hiperglikemia persisten. Hal tersebut bisa disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan fungsi insulin (resistensi insulin), atau keduanya.² Insulin yang diproduksi di pankreas, merupakan hormon penting dimana dapat mengubah glukosa dari aliran darah menjadi energi atau untuk disimpan. Kekurangan produksi insulin, atau ketidakmampuan sel merespon insulin dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan salah satu ciri khas dari diabetes melitus, dimana kadar glukosa darah lebih dari normal.³Insulin ber

Research Article

fungsi untuk meningkatkan kecepatan transportasi dari glukosa menuju sel-sel dalam tubuh. Sel tujuan tersebut antara lain merupakan sel-sel otot skelet (termasuk sel otot jantung) serta sel lemak. Defisiensi insulin akan berefek secara langsung terhadap penyimpanan glikogen di hati dan otot (termasuk otot jantung) dimana akan berhenti serta cadangan akan habis oleh glikogenolisis.⁴ Organ-organ yang terlibat dalam diabetes melitus antara lain pankreas, sel lemak, otot, hepar, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung, dan sistem imun.⁵

Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 didapatkan bahwa di Indonesia, prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada usia diatas 15 tahun menunjukkan angka 2%, lebih tinggi 0,5% dibandingkan hasil sebelumnya yaitu sebesar 1,5% pada Riskesdas 2013. Prevalensi diabetes melitus berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah pada tahun 2018 didapatkan angka 8,5%, terdapat peningkatan sebesar 1,6% dari 5 tahun sebelumnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa sekitar 75% penderita DM yang tidak menyadari bahwa dirinya menderita DM.⁶

Provinsi Nusa Tenggara Timur berdasarkan Riskesdas 2018, didapatkan prevalensi sebesar 0,9% ,dimana berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk diatas 15 tahun didapatkan 28.430 orang atau sekitar 0,86% menderita DM. Sedangkan untuk prevalensi

diabetes melitus berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah pada penduduk semua umur didapatkan prevalensi sebesar 0,48% atau 44.782 orang penderita DM. Kota Kupang sendiri menduduki peringkat teratas di antara kabupaten/kota di Provinsi NTT dengan prevalensi 2,46% atau 3.524 penderita untuk hasil pemeriksaan gula darah pada semua umur dan 1,41% atau 2.477 penderita DM berdasarkan diagnosis dokter.⁷

Hiperglikemia persisten pada DM yang tak terkontrol dapat menyebabkan berbagai komplikasi akut dan kronis. Diabetes melitus adalah penyebab utama penyakit kardiovaskular, kebutaan, gagal ginjal, dan amputasi pada ekstremitas bawah. Komplikasi akut termasuk hipoglikemia, ketoasidosis diabetikum, hiperosmolaritas hiperglikemik, dan koma diabetes. Komplikasi mikrovaskular kronis adalah nefropati, neuropati, dan retinopati. Sedangkan komplikasi makrovaskular kronis adalah penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular. Diperkirakan 1,4 hingga 4,7% orang paruh baya dengan DM mengalami komplikasi kardiovaskular setiap tahun.² Penelitian yang dilakukan oleh Pickering,dkk (2018) tentang inflamasi dan stres oksidatif pada komplikasi DM menyatakan bahwa pasien DM 2-4 kali lebih berpotensi mengalami komplikasi kardiovaskular.⁸

Komplikasi kardiovaskular, antara lain kardiomiopati, aterosklerosis, iskemia k

Research Article

oroner, dan penyakit pembuluh darah. Penelitian tentang komplikasi diabetes oleh Meng J, dkk (2019) menyatakan bahwa komplikasi kardiovaskular mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi dimana 80% dari itu disebabkan oleh kardiomiopati.⁹ Kardiomiopati diabetik merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan disfungsi ventrikel dan hipertrofi pada pasien DM yang tidak berhubungan dengan hipertensi, iskemia, atau penyakit arteri koroner.¹⁰ Dengan tidak disertainya penyakit arteri koroner dan penyakit penyerta lainnya kardiomiopati diabetes meningkatkan risiko gagal jantung sekitar 2-3 kali lipat.⁸ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Parim, dkk (2018) karakteristik utama dari kardiomiopati diabetes adalah didapatkan gambaran sel fibrosis. Dalam kondisi kardiomiopati diabetes produksi berlebih dari matriks ekstraseluler protein menyebabkan perluasan kekakuan otot jantung dan disfungsi jantung sehingga mengarah pada gagal jantung.¹¹ Studi yang dilakukan oleh Tan, dkk (2020) pada model hewan diabetes telah mengidentifikasi strategi kardioprotektif untuk mencegah dan mengobati, antara lain agen antifibrotik, antiinflamasi serta antioksidan.¹²

Pengobatan DM telah dilakukan dengan berbagai cara, seperti perbaikan gaya hidup, diet yang seimbang dan beraktivitas fisik secara teratur. Pengobatan bisa juga dengan pemberian insulin atau menggunakan

obat antidiabetes. Obat antidiabetes oral kebanyakan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan karena dapat menyebabkan resistensi obat yang menyebabkan kerusakan organ, sehingga pengobatan menggunakan obat-obatan tradisional dipercaya relatif lebih aman. Oleh karena itu, masyarakat cenderung memilih pengobatan tradisional untuk DM. Pengobatan secara tradisional didasarkan pada pengalaman masyarakat. Banyak tanaman obat yang dilaporkan bermanfaat dan secara empiris digunakan sebagai antidiabetes. Kandungan senyawa dalam tanaman yang telah diteliti, aman untuk penderita yang terkena penyakit diabetes melitus.¹³

Penelitian oleh Handini, dkk (2018) tentang ekstrak daun sirih merah terhadap hiperglikemik dan histopatologi pankreas menyatakan bahwa ekstrak daun sirih merah dapat menurunkan kadar glukosa darah serta memperbaiki jaringan pankreas sehingga meningkatkan jumlah insulin didalam tubuh sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah.¹⁴ Penelitian oleh Prayitno, dkk (2018) tentang karakteristik (total flavonoid, total fenol, aktivitas antioksidan) pada ekstrak serbuk daun sirih merah melaporkan bahwa, ekstrak daun sirih merah memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC50 dari senyawa flavonoid dan tannin sebesar 47,45 ppm dimana masuk dalam golongan antioksidan yang sangat kuat.¹⁵ Oleh sebab itu ekstrak daun sirih merah diharapkan dapat mengurangi keru

Research Article

sakan pada otot jantung akibat DM dengan cara menghambat terbentuknya ROS oleh antioksidan yang terkandung di dalamnya.^{13,15}

Metode

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana, Kupang, UPT Laboratorium Terpadu Bioscience, Universitas Nusa Cendana dan Pembuatan Preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. Dr. W.Z. Yohanes, Kupang. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental pada laboratorium dengan pendekatan *true experimental design posttest only with control group* dengan 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, dengan setiap kelompok terdiri atas 6 ekor tikus yang didapatkan dengan menggunakan rumus *Federer* dimana didapatkan 5 sampel, serta ditambahkan perhitungan sampel *drop out* sebanyak 1 sampel. Sehingga total menggunakan 30 ekor tikus putih galur wistar untuk 5 kelompok uji.

Pada kelompok kontrol negatif hanya diberikan pakan standar pellet BR dan aquades dan tidak diberi perlakuan. Kelompok kontrol positif diberikan pakan standar pellet BR, aquades, serta diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB. Kemudian untuk kelompok

perlakuan 1 diberikan pakan standar pellet BR, aquades, diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 150 mg/kgBB. Kelompok perlakuan 2 diberikan pakan standar pellet BR, aquades, diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 250 mg/kgBB. Selanjutnya, Kelompok perlakuan 2 diberikan pakan standar pellet BR, aquades, diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 350 mg/kgBB. Pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 diberikan perlakuan ekstrak daun sirih merah selama 28 hari. Pengukuran kadar gula darah puasa untuk memastikan tikus dalam keadaan hiperglikemia dilakukan pada hari ke-7, hari ke-11, hari ke-16, hari ke-22 dan hari ke-54. Metode yang dipakai untuk mengukur kadar gula darah adalah dengan mengambil darah pada pembuluh darah tikus di ekor tikus lalu menggunakan alat *Blood Glucose Test Meter*. Pembedahan dilakukan pada hari ke-54, tikus sudah dianestesi terlebih dahulu menggunakan eter sebelum dilakukan pembedahan. Organ jantung kemudian diambil kemudian disimpan dalam formalin sebelum dijadikan preparat menggunakan metode pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE).

Research Article

Penilaian pada preparat sel otot jantung dalam 4 lapangan pandang, komponen yang dinilai adalah deposit fibrosis interstisial, hipertrofi miosit ventrikel, dan deposit lipid intramiosit. Derajat keparahan dinilai sebagai berikut, Skor 0 : tidak menunjukkan kerusakan, Skor 1 : kerusakan 0-30%, Skor 2 : kerusakan 31-60%, Skor 3 : Kerusakan >60%.

Data dianalisa menggunakan uji *Kruskall-Wallis* karena data tidak terdistribusi normal. dilanjutkan dengan uji post hoc. Uji post hoc yang digunakan adalah Uji LSD (*Least Significance Different*).

Hasil

Ekstraksi Daun Sirih Merah

Daun sirih merah (*Piper crocatum*) sebanyak 5 kg dibersihkan dan dikeringkan selama 30 hari dengan cara diangin-anginkan, kemudian dihaluskan menggunakan blender sampai menjadi simplisia daun sirih me

rah (*Piper crocatum*) sebanyak 1.100 gram. Simplisia daun sirih merah (*Piper crocatum*) yang sudah didapat dimaserasi dengan etanol 70 % dengan perbandingan 1 : 10 selama 3 x 24 jam dan diaduk sekali setiap hari. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring sehingga didapatkan ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) sebanyak 6 liter lalu dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40 °C sehingga diperoleh ekstrak daun sirih merah dengan konsistensi pasta sebanyak 30 gram dan konsistensi kental sebanyak 300 mL.

Uji Bebas Etanol

Setelah ditambahkan H₂SO₄ dan K₂Cr₂O₇, reaksi yang timbul tidak mengakibatkan perubahan warna sehingga ekstrak telah bebas etanol.

Uji Fitokimia

Hasil yang didapatkan dari uji fitokimia ekstrak etanol daun sirih merah adalah terdapat senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin

Tabel 1. Kadar gula darah puasa rata-rata

Kelompok Hewan Uji	Kadar gula darah puasa rata-rata(mg/dL)				
	Hari ke-7	Hari ke-11	Hari ke-16	Hari ke-22	Hari ke-54
Kelompok Kontrol Negatif	83,67	77,00	83,67	71,17	89,50
Kelompok Kontrol Positif	98,67	84,33	131,33	138,5	156,83
Kelompok Perlakuan 1	88,00	82,80	123,20	184,6	100
Kelompok Perlakuan 2	92,17	94,50	164,83	375	149,50
Kelompok Perlakuan 3	105,60	76,60	236,8	350,8	167,60
Total	93,62	83,15	147,97	224,02	132,69

Research Article

Kadar Gula Darah Puasa

Terjadi penurunan kadar gula darah puasa yang signifikan pada kelompok perlakuan satu, perlakuan dua, dan perlakuan tiga sedangkan pada kelompok kontrol negatif juga mengalami penurunan namun tidak sebesar pada kelompok

perlakuan. Kadar gula darah puasa pada kelompok kontrol positif mengalami kenaikan dikarenakan hanya diberikan aquades yang tidak memiliki sifat antidiabetes sehingga glukosa yang didapat dari pakan yang dikonsumsi tidak dapat diubah menjadi glikogen.

Tabel 2. Berat badan tikus rata-rata

No.	Kelompok Perlakuan	Berat Badan Rata-rata (gram)			
		Hari ke-0	Hari ke- 7	Hari ke-16	Hari ke-54
1	Kontrol Negatif	119.00	134.33	144.83	161.67
2	Kontrol Positif	123.83	130.17	131.33	137.00
3	Perlakuan 1	135.80	147.00	157.40	174.40
4	Perlakuan 2	133.17	144.33	148.67	150.67
5	Perlakuan 3	140.80	154.80	170.40	176.00

Terjadi peningkatan berat badan tikus pada semua kelompok perlakuan, namun pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan tidak sebanyak pada kelompok lain dikarenakan pada kelompok tersebut hewan uji mengalami diabetes sehingga glukosa tidak dapat diubah

menjadi glikogen sehingga tikus menggunakan protein maupun lemak sebagai energi sehingga tikus tidak mengalami peningkatan berat badan sebanyak kelompok lain meskipun jumlah makanan yang diberikan sama banyak.

Tabel 3. Rata-rata kerusakan sel otot jantung

No	Kelompok	Kerusakan Sel (%)		
		Deposit Fibrosis Interstisial	Hipertrofi Miosit Ventrikel	Deposit Lipid Intramiosit
1	Kontrol Negatif	0	29.17	25.00
2	Kontrol Positif	0	70.83	29.17
3	Perlakuan 1	0	50.00	30.00
4	Perlakuan 2	0	54.17	29.17
5	Perlakuan 3	0	50.00	30.00

Rata-Rata Kerusakan Sel Otot Jantung

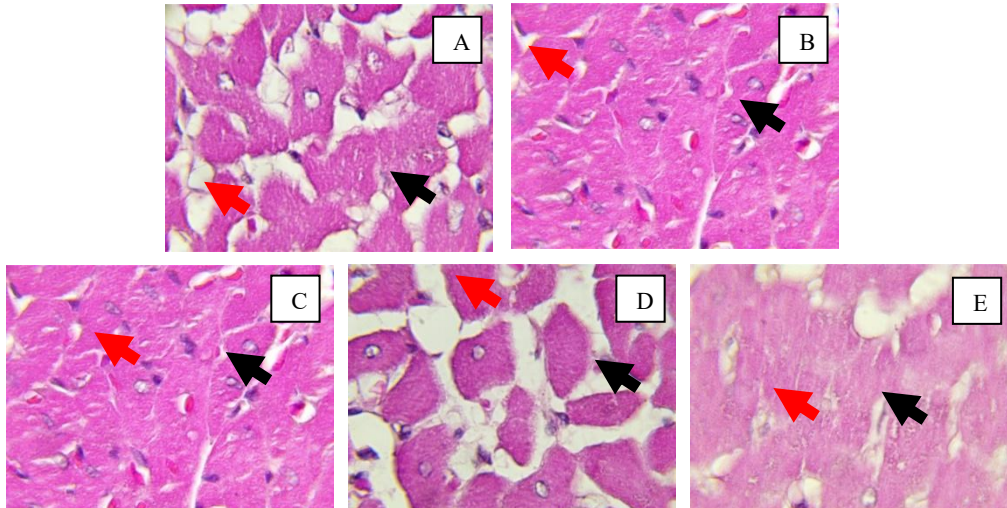
Pada kelompok kontrol negatif didapatkan rata-rata persentase terendah

dibanding kelompok lain. Kelompok kontrol positif menunjukkan persentase tertinggi. Kelompok perlakuan 1 dan 3

Research Article

didapatkan rata-rata yang sama, sedangkan pada kelompok perlakuan 2 didapatkan

rata-rata yang lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan 1 dan 3



Gambar 1. Gambaran Preparat Otot Jantung Masing-Masing Kelompok. (A) KK-, (B) KK+, (C) KP1, (D) KP2, (E) KP3. Tanda kerusakan sel berupa hipertrofi miosit ventrikel (panah hitam), deposit lipid intramiosit (panah merah)

Diskusi

Penelitian ini diawali dengan pembuatan ekstrak dimana daun sirih merah di bersihkan dengan cara dibersihkan dan di keringkan menggunakan tisu sampai tidak ada air yang tersisa kemudian di keringkan dengan cara diangin-anginkan selama kurang lebih 30 hari sampai kering. Daun sirih merah kemudian di haluskan menggunakan blender sampai menjadi bubuk yang kemudian di saring menggunakan saringan 60 mesh. Simplisia kemudian dimaserasi agar senyawa metabolik sekunder yang terkandung yaitu flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin dapat ditarik dari daun sirih merah. Maserasi

dilakukan dengan merendam simplisia daun sirih merah dengan etanol 70% dalam wadah tertutup selama 3 x 24 jam sambil sesekali diaduk agar simplisia yang sudah mengendap dapat larut kembali dalam etanol 70%. Cairan kemudian disaring menggunakan kertas saring untuk mendapat ekstrak yang kental. Ekstrak lalu di evaporasi menggunakan *rotary evaporator* untuk memisahkan pelarut dengan cara diuapkan agar mendapat ekstrak yang kental.

Ekstrak daun sirih merah yang dipeoleh dari hasil evaporasi akan diuji kandungan senyawa metabolit sekundernya dengan uji fitokimia serta uji bebas etanol untuk m

Research Article

emastikan bahwa ekstrak sudah benar-benar tidak mengandung pelarut etanol 70%. Hasil uji fitokimia ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prayitno,dkk (2018) di mana daun sirih merah mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin.¹⁶ Flavonoid dan alkaloid bekerja dengan cara mendonorkan atom H agar radikal bebas menjadi lebih stabil. Flavonoid sendiri mampu mempertahankan homeostasis ROS. Saponin dan tanin bekerja sebagai *scavenger hydrogen peroxide* dimana menghambat pembentukan lipid peroksida yang dapat merusak sel. Saponin sendiri juga mampu merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas sehingga menyebabkan penurunan glukosa darah. Menurunnya stres oksidatif juga akan menurunkan kerusakan sel otot jantung.

Pada penelitian ini aloksan digunakan sebagai agen diabetogenik karena memiliki struktur yang mirip dengan glukosa sehingga mudah untuk masuk ke sitosol dan menembus membran plasma melalui GLUT2 dimana akan merusak sel β pankreas menyebabkan kadar insulin menurun dan terjadi gambaran DM 1 pada hewan uji. Aloksan juga sering digunakan dalam menentukan potensi ekstrak tumbuhan.¹⁷ Aloksan bekerja dalam beberapa fase, fase pertama yaitu fase hipoglikemik sementara yang berlangsung maksimal 30 menit. Hiperinsulinemia sementara ini disebabkan peningkatan ketersediaan ATP karena fosforilasi glukosa terhambat

dilalui penghambatan glukokinase. Fase kedua muncul satu jam setelah induksi aloksan, menyebabkan hiperglikemia yang berlangsung 2-4 jam, serta konsentrasi insulin plasma menurun. Fase kedua terjadi karena penghambatan sekresi insulin dari sel β pankreas karena toksisitas dari aloksan. Fase ketiga merupakan fase hipoglikemik yang terjadi 4-8 jam setelah injeksi aloksan, hipoglikemik ini berlangsung selama beberapa jam. Sekresi insulin yang berlebih terjadi akibat dari granula sekretori induksi aloksan serta membran sel yang pecah mengakibatkan hipoglikemia yang parah. Selain itu, organel subseluler lainnya juga pecah mencakup *cisternae* dari retikulum endoplasma kasar dan kompleks golgi. Perubahan tersebut bersifat permanen serta memicu kematian sel menjadi nekrotik dari pankreas. Fase terakhir adalah fase diabetes permanen disertai hilangnya integritas sel-sel β pankreas dalam waktu 24-48 jam setelah pemberian aloksan. Pengukuran pada hari ke-7 menunjukkan kadar glukosa darah puasa pada semua kelompok ada pada batas normal dengan rata-rata 93,62 mg/dL sebelum dilakukan induksi. Setelah induksi pertama didapati bahwa belum terjadi hiperglikemi pada saat dilakukan tes kadar glukosa darah hari ke-11 dengan rata-rata 83,15 mg/dL. Lalu dilakukan induksi aloksan kedua kalinya dengan dosis yang sama dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah tiga hari setelahnya dan belum didapati hipoglikemia.

Research Article

rglikemia pada hewan uji. Induksi aloksan untuk ketiga kalinya dengan dosis yang sama dilakukan dan didapati bahwa tikus telah mengalami hiperglikemia dengan rata-rata kadar gula darah puasa sebesar 224,01 mg/dL. Induksi sebanyak tiga kali di penelitian ini dilakukan karena metabolisme tikus yang berbeda-beda sehingga menyebabkan belum terjadi diabetes permanen atau fase terakhir dari mekanisme kerja aloksan setelah induksi pertama dan kedua. Pengukuran di hari ke-54 sebelum hewan uji di nekropsis menunjukkan angka 156,83 mg/dL pada kelompok kontrol positif dimana menunjukkan bahwa kondisi diabetes dipertahankan sampai di akhir penelitian. Penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-54 dengan rata-rata 132,69 mg/dL, menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih merah dengan tiga dosis yang berbeda dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus.

Faktor penyebab utama kerusakan sel β pankreas yang diinduksi aloksan adalah akibat pembentukan ROS, dimana di otot jantung dapat terjadi fibrosis interstisial, hipertrofi miosit pada ventrikel jantung dapat diakibatkan oleh ROS. Fibrosis interstisial pada penelitian ini tidak didapati karena diperlukan waktu perlakuan selama 60 hari dimana pada penelitian ini hanya 28 hari sehingga belum terbentuk fibrosis dan pewarnaan yang digunakan untuk melihat hasil fibrosis yang baik adalah pewarnaan Masson.⁶² Seda

ngkan deposit lemak terjadi akibat infiltrasi lipid ke miokardium yang terjadi pada pasien obesitas sedangkan pada penelitian ini, berat badan tikus dibatasi di angka 100-200 gram, dimana tikus dinyatakan obesitas apabila berat badannya diatas 250 gram sehingga belum terjadi infiltrasi dari lipid ke miokardium.⁶³ Hal tersebutlah yang mengakibatkan hasil uji *kruskal-wallis* menunjukkan $p = 0.866$ dimana hasil tersebut menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan dari pemberian ekstrak daun sirih merah terhadap deposit lipid di miokardium.

Hipertrofi miosit ventrikel merupakan respon terhadap stres fisiologis yang diakibatkan oleh ROS untuk mengimbangi peningkatan kebutuhan fungsional.²¹ Uji *kruskal-wallis* didapatkan hasil $p = 0.009$, yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan dari pemberian ekstrak daun sirih merah terhadap hipertrofi miosit ventrikel. Kandungan flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin di dalam ekstrak daun sirih merah mampu untuk menurunkan stress oksidatif serta menjaga ROS tetap homeostasis sehingga dapat mengurangi hipertrofi miosit ventrikel.¹ Uji LSD dilakukan untuk mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok, dan didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu, kelompok perlakuan dua dan kelompok p

Research Article

erlakukan tiga, namun antara ketiga kelompok perlakuan tidak didapati perbedaan yang bermakna sehingga untuk kelompok perlakuan satu, perlakuan dua dan perlakuan tiga memiliki perbaikan sel yang sama sehingga kelompok perlakuan satu yaitu pemberian ekstrak daun sirih merah dengan dosis 150 mg/kgBB sudah dapat mengurangi hipertrofi miosit ventrikel pada tikus.

Simpulan

Ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) berpengaruh signifikan gambaran hipertrofi miosit ventrikel pada histopatologi otot jantung tikus (*Rattus norvegicus*) diinduksi aloksan, namun tidak berpengaruh signifikan pada gambaran deposit fibrosis interstisial serta deposit lipid intramiosit pada histopatologi otot jantung tikus (*Rattus norvegicus*) diinduksi aloksan.

Daftar Pustaka

1. Chapman, J. M., Muhlemann, J. K., Gayomba, S. R., & Muday, G. K. (2019). *RBOH-Dependent ROS Synthesis and ROS Scavenging by Plant Specialized Metabolites to Modulate Plant Development and Stress Responses*. Chemical Research in Toxicology.
2. Goyal, R., & Jialal, I. (2018). *Diabetes Mellitus Type 2*. Verdure: Health Science Journal.
3. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*.
4. Kumar, Vinay. A. A. J. (2019). *Buku Ajar Patologi Robbins - 10th Edition*. Elsevier.
5. Perkeni. (2021) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*.
6. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. (2020) *Infodatin Diabetes Melitus*.
7. Kemenkes (2018). *Laporan Provinsi Nusa Tenggara Timur Riskesdas 2018*.
8. Pickering, R. J., Rosado, C. J., Sharma, A., Buksh, S., Tate, M., & de Haan, J. B. (2018). *Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications*. In Clinical and Translational Immunology (Vol. 7, Issue 4). John Wiley and Sons Inc
9. Meng, J. M., Cao, S. Y., Wei, X. L., Gan, R. Y., Wang, Y. F., Cai, S. X., Xu, X. Y., Zhang, P. Z., & Li, H. bin. (2019). *Effects and mechanisms of tea for the prevention and management of diabetes mellitus and diabetic complications: An updated review*. In Antioxidants (Vol. 8, Issue 6). MDPI
10. Karwi, Q. G., Ho, K. L., Pherwani, S., Ketema, E. B., Sun, Q., & Lopaschuk, G. D. (2022). *Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches*. Cardiovascular Research
11. Parim, B., Sathibabu Uddand Rao, V. v., & Saravanan, G. (2019). *Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy*. In Heart Failure Reviews (Vol. 24, Issue 2, pp. 279–299).
12. Tan, Y., Zhang, Z., Zheng, C., Wintergerst, K. A., Keller, B. B., & Cai, L. (2020). *Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence*. Nature Reviews Cardiology 2020
13. Patala, R., Utami, K., & Wahyuni, S. (2021). *Potensi ekstrak daun sirih merah terhadap histopatologi pankreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin*. Farmakologika jurnal farmasi, XVIII(2).
14. Hesti Dwi Handini, Rohmah, J., Laboratorium Medis, D.-Ivt., Ilmu Kesehatan, F., Muhammadiyah Sidoarjo, U., Rame Pilang No, J., Sidoarjo, W., & Timur, J. (2018). *Original Research Articles Effectiveness of Red Betel Leaves Extract (Piper crocatum) Formulation with Fragrant Pandan Leaves Extract (Pandanus amaryllifolius*

Research Article

- Roxb.) *Against Hyperglycemia and Pancreatic Histopathology of Mice*. Journal of Medical Laboratory Science/Technology).
15. Prayitno, S. A., Kusnadi, J. K., & Murtini, E. S. (2018). *Karakteristik (Total Flavonoid, Total Fenol, Aktivitas Antioksidan) Ekstrak Serbuk Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav.)*. Foodscitech, 1(2), 26
 16. Prayitno, S. A., Kusnadi, J. K., & Murtini, E. S. (2018). *Karakteristik (Total Flavonoid, Total Fenol, Aktivitas Antioksidan) Ekstrak Serbuk Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav.)*. Foodscitech, 1(2).
 17. Handajani, F. (2021). *Revisi layout buku metode pemilihan dan pembuatan hewan*.
 18. Che, H., Wang, Y., Li, H., Li, Y., Sahil, A., Lv, J., Liu, Y., Yang, Z., Dong, R., Xue, H., & Wang, L. (2020). *Melatonin alleviates cardiac fibrosis via inhibiting lncRNA MALAT1/miR-141-mediated NLRP3 inflammasome and TGF- β 1/Smads signaling in diabetic cardiomyopathy*. FASEB Journal, 34(4)
 19. Rini Hasanah Putri, C., Sunaryati, T.(2018). *Pengaruh ekstrak tamarindus indica terhadap kenaikan berat badan pada tikus rattus novergicus yang diberi diet obesitas*. Jurnal ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma (Vol. 6, Issue 1).
 20. Noyes, A. M. (2014). *Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease*. World Journal of Diabetes, 5(6), 868.
 21. Harvey, P. A., & Leinwand, L. A. (2011). *Cellular mechanisms of cardiomyopathy*. In Journal of Cell Biology (Vol. 194, Issue 3, pp. 355–365).