

## ***The Effect Of Red Betel Leaf Ethanol Extract (Piper Crocatum) To Histopathological Image Of Rat (Rattus Norvegicus) Pancreas Induced By Alloxan***

Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (Piper Crocatum) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Aloksan

**Jose Mario Leonardo Vivaldy<sup>1</sup>, Efrisca Meliyuita Br. Damanik<sup>2</sup>, Sangguana Marthen Jacobus Koamesah<sup>3</sup>, Regina Marvinia Hutasoit<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana

<sup>2</sup>Departemen Penunjang Diagnostik Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana

<sup>4</sup>Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana

\*Jose Mario Leonardo Vivaldy  
josevivaldy66@gmail.com

### **Abstract**

**Introduction:** Red betel leaf has secondary metabolite compounds, namely flavonoids, alkaloids, saponins and tannins. Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia due to decreased insulin secretion, impaired insulin action, or both which produce Reactive Oxygen Species (ROS). Red betel leaf extract is expected to reduce damage to the pancreas by inhibiting the formation of ROS by the antioxidants contained therein.

**Method:** This research is a laboratory experimental study with a true experimental design posttest only with a control group approach. The sample was divided into 5 groups, where each group consisted of 6 rats. Necrosis and degeneration were assessed in pancreas preparations. The data were analyzed by the Kruskal-Wallis test and followed by the Post Hoc LSD test.

**Results:** The Kruskal-Wallis test found a significant difference between administration of red betel leaf extract and histopathological features of the pancreas of necrosis rats with  $p = 0.000$  and degeneration with  $p = 0.001$  ( $p < 0.05$ ).

**Discussion:** The administration of red betel leaf extract proved to have positive effect on improving pancreas histopathology in alloxan-induced rats.

**Conclusion:** There was a significant difference between the histopathological features of rat pancreas (*Rattus norvegicus*) after being given red betel leaf extract (*Piper crocatum*).

**Keywords:** Red Betel Leaf, Diabetes Mellitus, Alloxan, Histopathology of the Pancreas

### **How to Cite:**

Vivaldy JML, Damanik EM, Koamesah SMJ, Hutasoit RM. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (Piper Crocatum) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Aloksan. Cendana Medical Journal (CMJ). 2025; 13(2): 328-337. DOI: 10.35508/cmj.v13i2.22041

© 2025 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

**Abstrak**

**Pendahuluan:** Daun sirih merah sebagai tanaman herbal memiliki senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia oleh karena menurunnya sekresi insulin, gangguan kerja insulin, maupun keduanya yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ekstrak daun sirih merah diharapkan dapat mengurangi kerusakan pada pankreas akibat DM dengan cara menghambat terbentuknya ROS oleh antioksidan yang terkandung di dalamnya.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *true experimental design posttest only with control group*. Sampel terbagi menjadi 5 kelompok (KK-, KK+, KP1, KP2, KP3) di mana masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Nekrosis dan degenerasi merupakan hal yang dinilai dari preparat pankreas. Data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*.

**Hasil:** Uji *Kruskal-Wallis* didapati perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun sirih merah dengan gambaran histopatologi pankreas tikus nekrosis dengan  $p=0.000$  dan degenerasi dengan  $p=0.001$  ( $p<0.05$ ).

**Pembahasan:** Pemberian ekstrak daun sirih merah terbukti berpengaruh terhadap perbaikan histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan, dengan hasil terbaik pada dosis 350 mg/kgBB.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara gambaran histopatologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) pada gambaran nekrosis maupun degenerasi setelah pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*).

**Kata Kunci:** Daun Sirih Merah, Diabetes Melitus, Aloksan, Histopatologi Pankreas

**PENDAHULUAN**

Pada tahun 2019, diabetes menjadi penyebab langsung dari 1,5 juta kematian dan 48% dari seluruh kematian akibat diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun.<sup>(1)</sup> Menurut Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2019, terdapat 463 juta orang berusia 20-79 tahun di dunia merupakan penderita diabetes atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk dengan usia yang sama. Berdasarkan jenis kelamin, IDF memperkirakan prevalensi diabetes

yaitu 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki pada tahun 2018.

Negara di wilayah Arab-Afrika Utara, dan Pasifik Barat menempati peringkat pertama dan kedua dengan prevalensi diabetes pada penduduk umur 20-79 tahun tertinggi di antara regional di dunia, yaitu sebesar 12,2% dan 11,4%. Wilayah Asia Tenggara menempati peringkat ke-3 dengan prevalensi sebesar 11,3%. IDF juga memproyeksikan jumlah penderita diabetes pada penduduk umur 20-79 tahun pada beberapa negara di dunia yang telah mengidentifikasi 10 negara

Research Article

dengan jumlah penderita tertinggi. Cina, India, dan Amerika Serikat menempati urutan tiga teratas dengan jumlah penderita 116,4 juta, 77 juta, dan 31 juta. Indonesia berada di peringkat ke-7 dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta. Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara pada daftar tersebut.

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan pada tahun 2018, prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur  $\geq 15$  tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Gambaran prevalensi Diabetes menurut provinsi pada tahun 2018 menunjukkan bahwa Provinsi Nusa Tenggara Timur memiliki prevalensi sebesar 0,9%.<sup>(2)</sup> Kota Kupang menjadi kota di Provinsi Nusa Tenggara Timur dengan prevalensi tertinggi sebesar 1,41%.<sup>(3)</sup>

Diabetes Melitus memiliki faktor risiko yang berkontribusi terhadap kejadian penyakit. Faktor risiko penyakit DM terbagi menjadi faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Faktor risiko yang dapat diubah oleh manusia dalam hal ini berupa berat badan lebih, obesitas abdominal/sentral, pola kebiasaan sehari-hari seperti pola makan, istirahat, aktivitas fisik,

hipertensi, merokok dan pengelolaan stres. Faktor yang kedua adalah faktor yang berisiko tetapi tidak dapat diubah seperti ras, etnik, usia, jenis kelamin serta latar belakang keluarga dengan penyakit DM.<sup>(4)</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO), Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika insulin yang dihasilkan pankreas tidak mencukupi kebutuhan tubuh atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif. Insulin merupakan hormon yang mengatur kadar gula darah. Hiperglikemia atau peningkatan kadar gula darah adalah efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring waktu menyebabkan kerusakan serius pada banyak organ tubuh.<sup>(1)</sup>

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik tersering akibat gaya hidup yang tidak sehat yang mengakibatkan berbagai komplikasi seperti ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar, masalah kardiovaskular, gagal ginjal, kebutaan, dan ulkus pada kaki.<sup>(5)</sup>

Organ yang terkait dalam DM adalah sel alfa dan beta pankreas, sel lemak, otot, hepar, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung, dan sistem imun. Organ-organ yang berperan ini disebut dengan the egregious eleven.<sup>(6)</sup> Salah

Research Article

satu organ yang terkait dalam diabetes melitus adalah pankreas. Pankreas merupakan organ kelenjar penting pada tubuh yaitu campuran eksokrin serta endokrin. Bagian eksokrin bertugas memproduksi enzim-enzim pencernaan atau dapat disebut getah pankreas, mempunyai kandungan enzim-enzim tripsinogen, amilase serta lipase. Enzim tersebut bergabung pada bahan makanan di duodenum serta melaksanakan fungsi pencernaan di dalam usus, untuk mensekresikan enzim lewat saluran ke duodenum. Bagian endokrin terdapat di pulau-pulau Langerhans memiliki fungsi menghasilkan hormon insulin yang mengatur kadar gula darah. Zat kimia yang masuk ke dalam tubuh pada dosis tinggi bisa menghancurkan sel-sel Langerhans. Kerusakan ini menimbulkan turunnya produksi insulin dan menyebabkan hiperglikemia.<sup>(7)</sup>

Pengobatan DM dilakukan dengan tujuan utama untuk mencegah komplikasi dan menormalkan aktivitas insulin di dalam tubuh. Pengobatan diabetes melitus terdiri dari empat pilar yaitu edukasi, diet, latihan jasmani dan pengobatan secara farmakologi. Terapi farmakologi dapat dilakukan dengan pemberian obat hipoglikemik oral dan atau suntikan insulin.<sup>(8)</sup> Tetapi penggunaan obat hipoglikemik oral dapat menimbulkan berbagai efek

samping bagi pasien. Misalnya penggunaan metformin menimbulkan efek samping berupa gangguan saluran cerna seperti diare, mual, muntah, dan nyeri abdomen. Selain itu, terapi menggunakan glibenklamid menimbulkan efek samping berupa hipoglikemia dan penurunan berat badan.<sup>(5)</sup>

Dewasa ini obat tradisional telah dikembangkan sebagai alternatif dengan obat-obatan herbal yang telah terbukti cukup efektif. Salah satu obat herbal yang bisa digunakan adalah daun sirih merah (*Piper crocatum*).<sup>(9)</sup> Daun sirih merah mengandung senyawa fitokimia, salah satunya senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid pada daun sirih merah bersifat antioksidan. Antioksidan ini dapat mengikat radikal hidroksil yang merusak sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas, sehingga produksi insulin akan menjadi maksimal. Secara empiris kandungan senyawa flavonoid daun sirih merah dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menyembuhkan penyakit DM.<sup>(10)</sup> Kadar flavonoid pada daun sirih merah cukup tinggi dibandingkan beberapa tumbuhan lain.<sup>(11)</sup>

Pada penelitian sebelumnya oleh Tandi dkk (2020) dilakukan tes fitokimia pada ekstrak daun sirih merah dan menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah mengandung alkaloid,

Research Article

flavonoid, saponin, dan tanin.<sup>(12)</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Listiana dkk (2019) menyatakan bahwa senyawa alkaloid dan flavonoid pada ekstrak daun sirih merah mampu menurunkan kadar gula darah.<sup>(13)</sup> Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Harmawati (2019) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun sirih merah mampu menurunkan kadar gula darah secara signifikan.<sup>(9)</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Patala (2021), ekstrak etanol daun sirih merah dengan dosis terkecil 150 mg/kg BB memiliki potensi dalam meregenerasi sel  $\beta$  pankreas tetapi perbaikannya belum mencapai keadaan normal dan pada dosis 350 mg/kg BB merupakan dosis yang cukup baik yang berpotensi dalam meregenerasi sel  $\beta$  pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).<sup>(14)</sup> Penelitian lainnya oleh Handini (2018) menyatakan bahwa pemberian formulasi ekstrak daun sirih merah dengan ekstrak daun pandan wangi mampu menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki jaringan pankreas.<sup>(15)</sup> Penelitian oleh Widiyono (2019) menyatakan bahwa rata-rata kadar gula darah pasien diabetes melitus mengalami penurunan dari 244,56 menjadi 231,17 setelah pemberian rebusan daun sirih merah.<sup>(16)</sup> Berdasarkan data dari berbagai penelitian yang ada, kandungan yang

dimiliki oleh daun sirih merah dapat memberikan manfaat bagi penderita diabetes melitus, maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji pengaruh ekstrak etanol daun sirih merah terhadap kerusakan pankreas pada diabetes melitus yang diinduksi aloksan dengan melihat gambaran histopatologinya sesuai dengan dosis yang ditentukan.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana, Kupang, 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 di mana 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.

## Research Article

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 3 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 dianastesi terlebih dahulu menggunakan eter sebelum dilakukan pembedahan. Organ pankreas kemudian diambil kemudian disimpan dalam formalin sebelum dijadikan preparat menggunakan metode pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE).

Penilaian pada preparat pankreas dalam 5 lapangan pandang, komponen yang dinilai adalah nekrosis dan degenerasi. Derajat keparahan dinilai sebagai berikut, Skor 0: tidak menunjukkan kerusakan, Skor 1: kerusakan ringan atau <25%, Skor 2: kerusakan sedang 25-50%, Skor 3: kerusakan berat atau >50%.

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

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 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

Research Article

merah (*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 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dan K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 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.

#### Kadar Gula Darah Puasa

Tabel 1. Kadar Gula Darah Puasa Rata-Rata

Sampel	Sebelum Induksi Aloksan (Hari ke-7)	Setelah Induksi Aloksan			Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (Hari ke-54)
		Induksi I (Hari ke-11)	Induksi II (Hari ke-16)	Induksi III (Hari ke-22)	
Kontrol Negatif*	83.67	77.00	83.67	71.17	89.50
Kontrol Positif	98.67	84.83	131.33	138.50	156.83
Perlakuan 1	88.00	82.80	123.20	184.60	100.00
Perlakuan 2	92.17	94.50	164.83	375.00	149.50
Perlakuan 3	105.60	76.60	236.80	350.80	167.60

Keterangan: \* = tidak diinduksi aloksan

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.

Research Article

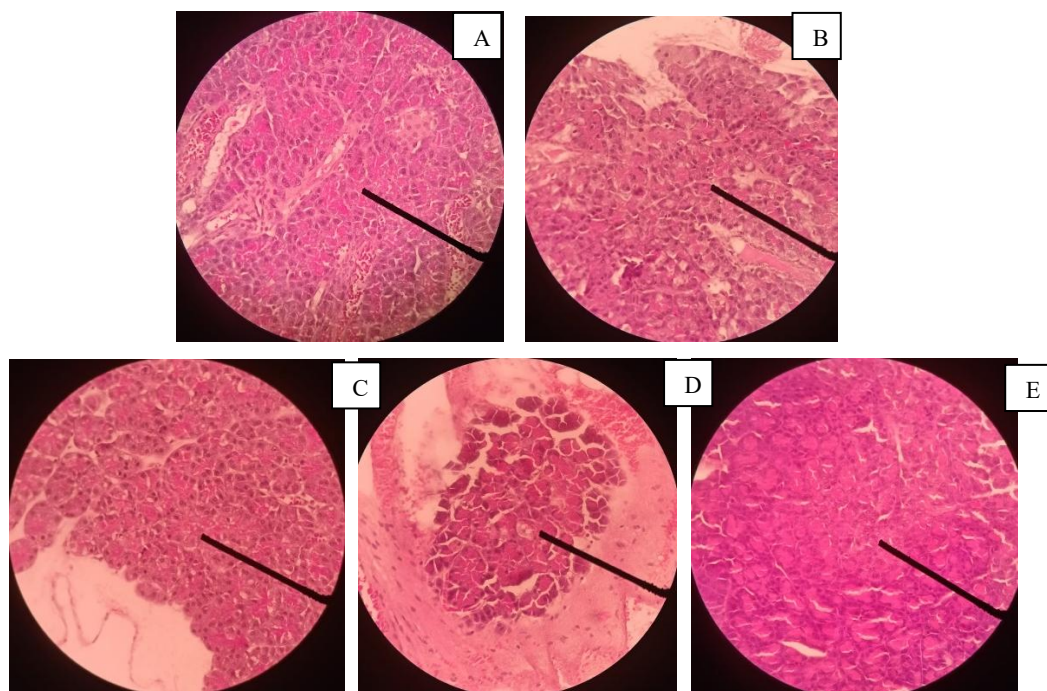
Rata-Rata Kerusakan Sel Beta Pankreas

Tabel 2. Rata-Rata Kerusakan Sel Beta Pankreas

No	Kelompok	Kerusakan Sel (%)	
		Nekrosis	Degenerasi
1	Kontrol Negatif	0	0
2	Kontrol Positif	48.57	41.62
3	Perlakuan 1	45.25	44.28
4	Perlakuan 2	35.79	28.23
5	Perlakuan 3	20.97	20.01

Pada kelompok kontrol negatif tidak ditemukan kerusakan. Kelompok kontrol positif menunjukkan persentase kerusakan tertinggi. Kelompok perlakuan 1 didapatkan rata-rata yang tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol positif, pada kelompok

perlakuan 2 didapatkan rata-rata yang lebih rendah dibanding kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 3 didapatkan rata-rata yang lebih rendah dibanding kelompok perlakuan 2.



Gambar 1. Gambaran Preparat Pankreas Masing-Masing Kelompok. (A) KK-, (B) KK+, (C) KP1, (D) KP2, (E) KP3

Research Article

KESIMPULAN

1. Terdapat pengaruh yang signifikan dari ekstrak daun sirih merah dalam perbaikan histopatologi pankreas yang diinduksi aloksan.
2. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus putih antara kelompok kontrol negatif yang tidak mengalami nekrosis dan degenerasi dengan kelompok perlakuan 1 yang mengalami nekrosis dan degenerasi lebih banyak, kelompok perlakuan 2 dengan nekrosis dan degenerasi lebih sedikit, dan kelompok perlakuan 3 dengan nekrosis dan degenerasi paling sedikit.
3. Dosis 350 mg/kgBB adalah dosis yang paling efektif dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Diabetes [Internet]. *World Health Organization*. 2021 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Melitus. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2020.
3. Tim Riskesdas 2018. Laporan Provinsi Nusa Tenggara Timur Riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
4. Isnaini N, Ratnasari R. Faktor Risiko Mempengaruhi Kejadian Diabetes Mellitus Tipe Dua. *J Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah*. 2018;14(1).
5. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*. 2017;6(1).
6. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, KW S, Y K. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. PB PERKENI; 2021.
7. Utami IK, Sariani NP, Tandi J. Potensi Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Diabetes Melitus. *Farmakol J Farm*. 2022;19(1).
8. Rahmasari. Efektivitas *Momordica carantia* (Pare) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *J Ilm Rekam Medis dan Inform Kesehat*. 2019;9(1).
9. Harmawati, Annita. Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II. *J Kesehat Saintika Meditory*. 2019;1(2).
10. Saputra MR, Yuniarti E, Sumarmin R. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) Terhadap Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus L.*) Jantan yang Diinduksi Sukrosa. *EKSAKTA Berk Ilm Bid MIPA*. 2018;19(1):43–55.
11. Neldawati, Ratnawulan, Gusnedi. Analisis Nilai Absorbansi dalam Penentuan Kadar Flavonoid untuk Berbagai Jenis Daun Tanaman Obat. *Pillar Phys*. 2013;2:76–83.
12. Tandi J, Lalu R, Magfirah, Kenta YS, Nobertson R. Uji Potensi Nefropati Diabetes Daun Sirih Merah (*Piper croatum Ruiz & Pav*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *KOVALEN J Ris Kim*. 2020;6(3):239–51.

Research Article

13. Listiana D, Effendi, Indriati B. Efektifitas Air Rebusan Sirih Merah Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Saling 2018. J Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu. 2019;07(02).
14. Patala R, Utami IK, Wahyuni S. Potensi Ekstrak Daun Sirih Merah terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotocin. Farmakol J Farm. 2021;18(2).
15. Handini HD, Rohmah J. Efektivitas Formulasi Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dengan Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) terhadap Hiperglikemia serta Histopatologi Pankreas Mencit. Medicra (Journal Med Lab Sci Technol. 2018;1(2).
16. Widiyono, Suwarni A. Rebusan Daun Sirih Merah Berpengaruh pada Penurunan Glukosa Darah Penderita Diabetes Mellitus Tipe II. J Ilm Keperawatan Indones. 2019;12(2).
17. Nuralifah, Fitrawan LOM, Parawansah, Trisetia M. Histopatologi Organ Pankreas Tikus DM Tipe 2 yang diberi Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoscus manihot* L. Medik). J Syifa Sci Clin Res. 2022;4(1).
18. Yasaroh S, Christijanti W, Lisdiana, Iswari, S R. Efek Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan. 2021;224–9.
19. Novitashari T, Febriani H. Histopatologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus yang Diberi Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium chinense* G. Don). Klorofil. 2022;6(1):5–8.
20. Widian H, Marianti A. Aktivitas Antihiperglikemia dan Antioksidan Ekstrak Daun Sirih Merah Pada Tikus. Life Sci. 2022;11(1):68–77.
21. Meldawati. Pengaruh Ekstrak Daun Salam terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus. 2022.