

## Potensi Terapi Kombinasi Ekstrak *Piper crocatum* dan *Tinospora crispa* dalam Memperbaiki *Skin barrier* Mencit Hiperglikemia

*Therapeutic Potential of a Combination of Piper crocatum and Tinospora crispa Extracts in Improving the Skin barrier of Hyperglycemic Mice*

Maulidia Hidayati\*, Noor Hujjatusnaini, Ridha Nirmalasari

Fakultas Tarbiyah dan Ilmu Keguruan, Institut Agama Islam Negeri Palangka Raya, Palangka Raya, Indonesia  
\*corresponding author, Email: maulidiahidayati2@gmail.com

### Rekam Jejak Artikel:

Diterima : 23/01/2025  
Disetujui : 28/02/2025

### Abstract

Chronic hyperglycemia can cause various complications, including *Skin barrier* damage. *Piper crocatum* and *Tinospora crispa* extracts contain bioactive compounds such as flavonoids, saponins, alkaloids, and tannins that have the potential to improve these conditions. This study aims to evaluate the effects of a combination of *P. crocatum* and *T. crispa* extracts on *Skin barrier* damage in hyperglycemic mice using an experimental design. The mice were divided into six treatment groups with different doses of the extract combination. Therapeutic effects were assessed by observing irritation, infection, hyperpigmentation, and wound healing time. The results showed that the combination of *P. crocatum* and *T. crispa* extracts significantly improved *Skin barrier* damage through antioxidant and anti-inflammatory activity. Additionally, the study revealed that this extract combination works through a cellular protection mechanism against oxidative stress and modulation of the inflammatory response, contributing to improved *Skin barrier* function. Statistical analysis using One Way ANOVA showed significant differences between treatment and negative control groups ( $p < 0.05$ ), confirmed by Duncan's Multiple Range Test (DMRT). Thus, the combination of *P. crocatum* and *T. crispa* extracts opens opportunities for developing natural-based therapies to address hyperglycemia complications, particularly those related to skin health. Further studies are needed to confirm the efficacy and safety of this extract on a clinical scale.

**Key Words :** *Piper crocatum*, *Tinospora crispa*, *Skin barrier*, hyperglycemia, anti-inflammatory, antioxidant

### Abstrak

Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk kerusakan pada *Skin barrier*. Ekstrak *Piper crocatum* dan *Tinospora crispa* diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin yang berpotensi memperbaiki gejala tersebut. Tujuan penelitian dilakukan untuk mengevaluasi efek kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terhadap gejala kerusakan *Skin barrier* pada mencit hiperglikemia, menggunakan desain eksperimental dengan model mencit hiperglikemia yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan dengan dosis berbeda dari ekstrak kombinasi. Efek terapi diuji melalui pengamatan gejala iritasi dan infeksi, hiperpigmentasi, dan lama penyembuhan luka. Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* secara signifikan memperbaiki gejala kerusakan *Skin barrier* melalui aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Selain itu, hasil penelitian ini mengungkapkan bahwa kombinasi ekstrak ini bekerja melalui mekanisme perlindungan seluler terhadap stres oksidatif serta modulasi respon inflamasi, yang berkontribusi pada peningkatan fungsi *Skin barrier*. Analisis statistik menggunakan uji One Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol negatif ( $p < 0,05$ ), yang diperkuat dengan uji lanjut Duncan's Multiple Range Test (DMRT). Dengan demikian, kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* membuka peluang bagi pengembangan terapi berbasis bahan alami dalam menangani komplikasi hiperglikemia, khususnya yang berhubungan dengan kesehatan kulit. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan ekstrak ini dalam skala klinis.

**Kata kunci :** *Piper crocatum*, *Tinospora crispa*, *Skin barrier*, hiperglikemia, antiinflamasi, antioksidan

## PENDAHULUAN

Kasus hiperglikemia dan diabetes melitus terus menunjukkan peningkatan yang mengkhawatirkan, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Data yang dirilis oleh International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 mencatat bahwa sekitar 10,6% pengidap diabetes dari populasi dewasa di Indonesia menghadapi diabetes, dengan

total penderita diperkirakan mencapai 19,45 juta orang (Dyah, 2023). Angka ini cenderung meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup dan pola makan yang tidak sehat. Hiperglikemia, yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah, dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius, termasuk gangguan pada *Skin barrier* yang

berdampak pada kualitas hidup pasien. Sebagaimana diungkapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi masalah pada *Skin barrier* dapat meningkatkan risiko infeksi dan memperburuk kondisi dermatologis yang ada (Widgery, 1988).

Harapan dalam mengatasi hiperglikemia dan komplikasinya terletak pada ketersediaan terapi yang efektif, aman, dan terjangkau. Pengobatan konvensional untuk diabetes sering kali disertai efek samping dan masalah resistensi, sehingga ada kebutuhan mendesak untuk alternatif yang lebih aman dan berbasis bahan alami. Di tengah meningkatnya ketertarikan terhadap pengobatan herbal, tanaman obat tradisional seperti *Piper crocatum* dan *Tinospora crispa* tetap menjadi pilihan menarik sebagai sumber terapi tradisional yang telah lama digunakan untuk mengatasi hiperglikemia di Indonesia (Sumarni et al., 2022). *P. crocatum* dikenal kaya akan senyawa fenolik dengan sifat antioksidan dan anti-inflamasi, sementara *T. crispa* berpotensi menurunkan kadar glukosa darah berkat efek hipoglikemiknya (Lister et al., 2020a; Purnamasari & Rusdianto, 2021; Singh et al., 2023).

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak *P. crocatum* memiliki potensi untuk menurunkan kadar glukosa darah pada model hewan percobaan (Lister et al., 2020b; Riami R et al., 2019). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan et al. (2022) juga menunjukkan bahwa *T. crispa* mampu mengurangi kadar kreatinin serum serta memperbaiki parameter *Skin barrier* pada mencit yang diinduksi (Kurniawan et al., 2022; Nugroho HL & Hartini YS, 2023; Susanti T et al., 2024). Dengan mempertimbangkan temuan-temuan ini, kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* diharapkan dapat memberikan efek sinergis dalam menurunkan hiperglikemia, sekaligus memperbaiki *Skin barrier* yang terganggu pada penderita diabetes.

Meskipun beberapa penelitian sebelumnya telah banyak yang telah mengungkap efek terapeutik *P. crocatum* dan *T. crispa*, tetapi penegasan efektivitas kombinasi keduanya untuk memperbaiki *Skin barrier* pada penderita hiperglikemia masih sangat diperlukan. Penelitian sebelumnya telah mengevaluasi manfaat masing-masing ekstrak secara terpisah, hanya sedikit yang membahas efek sinergis dari kombinasi keduanya terhadap komplikasi diabetes, seperti kerusakan *Skin barrier*. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut yang mengeksplorasi efek kombinasi ini secara *in vivo* pada model hewan sangat diperlukan untuk memahami mekanisme kerja dan potensi terapeutiknya dalam menangani komplikasi diabetes secara holistik.

Pentingnya penelitian ini dilaksanakan tidak hanya karena meningkatnya prevalensi diabetes, tetapi juga karena tantangan dalam pengobatan konvensional, seperti efek samping obat dan resistensi terhadap terapi yang ada (Wahyuningrum et al., 2020) Selain itu, dengan meningkatnya minat

terhadap pengobatan berbasis herbal, penelitian ini dapat memberikan alternatif yang lebih aman dan efektif untuk mengatasi hiperglikemia dan komplikasinya (Rambey et al., 2024) Penelitian ini juga berpotensi untuk menggali manfaat dari sumber daya alam yang di Indonesia, serta mendukung upaya pelestarian pengetahuan tradisional tentang tanaman obat.

Kebaruan dari penelitian ini terletak pada eksplorasi efek kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terhadap *Skin barrier* pada mencit penderita hiperglikemia. Efek terapi bahan alam diketahui juga dipengaruhi oleh variasi dan lokasi asal tanaman (Semesta et al., 2023) Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai efek terapi kombinasi tanaman ini untuk memastikan konsistensi efek terapeutik dari sumber tanaman yang berbeda. Temuan ini diharapkan dapat berkontribusi pada pengembangan metode pengobatan herbal dengan memanfaatkan kekayaan alam Indonesia dan mendukung pelestarian pengetahuan tradisional tentang tanaman obat. Selain itu, penelitian lebih lanjut akan diperlukan untuk memastikan konsistensi hasil serta mengeksplorasi variasi potensi terapeutik dari sumber tanaman yang berbeda (Shah et al., 2023).

## MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan rancangan acak lengkap (RAL) menggunakan model hewan mencit yang diinduksi alloxan untuk menimbulkan kondisi hiperglikemia. Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Tadris Biologi, Institut Agama Islam Negeri Palangkaraya. Subjek penelitian adalah mencit Balb/C betina sebanyak 24 ekor dengan usia  $\pm 3-4$  minggu dan berat badan  $\pm 28$  gram. Mencit dipelihara dalam kandang dengan kondisi lingkungan yang terkendali, yaitu suhu  $24-26^{\circ}\text{C}$  dengan siklus cahaya 12 jam terang-gelap, serta diberi pakan dan air minum *ad libitum*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa* yang dikombinasikan dalam rasio 2:3, alloxan monohidrat untuk induksi hiperglikemia, alkohol 70% dan 96%, kloroform, larutan standar asam galat, reagen Folin-Ciocalteu, larutan natrium karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), gallic acid, dan aquades. Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain sonde lambung, spuit dan glucometer. Ekstrak diperoleh melalui metode maserasi, daun *P. crocatum* dan *T. crispa* dipilih secara selektif, dicuci menggunakan air mengalir, dikeringkan pada suhu ruang, dan dihaluskan hingga menjadi serbuk. Masing-masing serbuk tanaman sebanyak 1500 gr diekstrak menggunakan etanol 96% selama 24 jam. Hasil ekstraksi kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental yang siap digunakan.

Hiperglikemia diinduksi dengan menyuntikkan alloxan monohidrat yang dilarutkan dalam larutan NaCl fisiologis 0,9% secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kgBB. Setelah 72 jam, kadar glukosa darah mencit diperiksa menggunakan glucometer, dan mencit dengan kadar glukosa  $\geq 200$  mg/dL dianggap berhasil mengalami hiperglikemia. Mencit yang telah diinduksi hiperglikemia kemudian dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan, yaitu kelompok control negatif (tanpa perlakuan), kelompok kontrol positif (diberikan obat standar, seperti metformin), kelompok perlakuan dosis rendah (kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* dosis rendah), kelompok perlakuan dosis sedang 20% (kombinasi ekstrak dosis sedang), kelompok perlakuan dosis tinggi 80% (kombinasi ekstrak dosis tinggi). Ekstrak diberikan secara oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0 (sebelum perlakuan), hari ke-7, dan hari ke-14. Parameter *Skin barrier* diukur melalui metode Transepidermal Water Loss (TEWL) dan analisis kadar ceramide dalam jaringan kulit. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah, kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey HSD jika terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai efektivitas kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* dalam memperbaiki *Skin barrier* pada mencit hiperglikemia.

### **Bioactive Compound Test**

#### *Uji Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder*

Pengujian senyawa metabolit sekunder dilakukan secara kualitatif dengan menggunakan ekstrak dari *P. crocatum* dan *T. crispa*, yang disiapkan pada konsentrasi 1 mg/mL. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk mendeteksi senyawa aktif seperti flavonoid, tannin/fenol, alkaloid, dan saponin. Pengujian flavonoid dilakukan dengan metode pereaksi magnesium-HCl. Dalam prosedur ini, 1 mL ekstrak dicampurkan dengan 1 mL HCl pekat dan beberapa butir serbuk magnesium. Jika terbentuk warna jingga, merah bata, merah muda, atau merah tua, hal itu menunjukkan adanya flavonoid. Untuk pengujian alkaloid, digunakan pereaksi Dragendorff atau Mayer. Di sini, 1 mL ekstrak dicampur dengan 2 mL pereaksi, dan terbentuknya endapan menandakan keberadaan alkaloid. Selanjutnya, pengujian saponin dilakukan dengan menggoyangkan 5 mL ekstrak secara kuat selama beberapa menit; jika terbentuk busa yang stabil, ini menandakan adanya saponin. Terakhir, uji tanin/fenol dilakukan dengan menambahkan 1 mL ekstrak ke dalam 2 mL larutan FeCl<sub>3</sub> 1%. Jika terjadi perubahan warna menjadi kuning kecokelatan, coklat kehitaman, atau biru kehitaman, ini menunjukkan adanya tannin.

#### *Uji Kuantitatif Senyawa Bioaktif*

Dalam penelitian ini, uji kuantitatif mencakup analisis aktivitas antioksidan, total flavonoid, total tanin, dan total polifenol. Aktivitas antioksidan dievaluasi dengan metode spektrofotometri menggunakan radikal bebas DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil). Ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa* disiapkan dalam berbagai konsentrasi (20%, 40%, 60%, dan 80%). Masing-masing konsentrasi ekstrak sebanyak 1 mL dicampurkan dengan 2 mg serbuk DPPH 0,1 mM yang telah dilarutkan dalam etanol. Campuran ini kemudian diinkubasi di tempat gelap selama 30 menit pada suhu kamar. Setelah penginkubasian, absorbansi diukur pada panjang gelombang 517 nm menggunakan spektrofotometer. Persentase inhibisi DPPH kemudian dihitung untuk menilai efektivitas ekstrak dalam menetralkan radikal bebas. Selanjutnya, pengujian total flavonoid dilakukan dengan metode kolorimetri menggunakan reagen aluminium klorida (AlCl<sub>3</sub>). Dalam proses ini, 1 mL ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa* dengan konsentrasi 1 mg/mL dicampurkan dengan 0,3 mL larutan AlCl<sub>3</sub> 10% dan 0,3 mL larutan natrium asetat 1 M. Campuran tersebut diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar sebelum absorbansinya diukur pada panjang gelombang 415 nm menggunakan spektrofotometer. Sebagai standar, digunakan larutan kuersetin 10 µg/mL untuk membuat kurva kalibrasi, dan kandungan flavonoid dalam ekstrak dinyatakan dalam ekuivalen kuersetin. Untuk pengukuran total polifenol pada ekstrak daun *Etingera elatior*, metode yang digunakan adalah Folin-Ciocalteu. Dalam uji ini, 1 mL ekstrak dengan konsentrasi 1 mg/mL dicampurkan dengan 0,5 mL larutan Folin-Ciocalteu dan 1 mL larutan sodium karbonat 7,5%. Campuran tersebut diinkubasi dalam kondisi gelap pada suhu kamar selama 30 menit sebelum absorbansi diukur pada panjang gelombang 765 nm menggunakan spektrofotometer. Untuk kalibrasi, digunakan larutan asam galat 10 µg/mL, dan hasil kandungan polifenol diekspresikan sebagai ekuivalen asam galat (mg GAE/g ekstrak).

### **Uji Efek Antihiperglikemia Formulasi 2:3 Ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* Terhadap Kerusakan *Skin barrier* 1 Mencit**

Sebelum perlakuan dengan kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa*, mencit dikondisikan untuk mengalami hiperglikemia serta menunjukkan gejala kerusakan pada *Skin barrier*. Sebanyak 24 ekor mencit betina Balb/c diinduksi dengan alloxan monohidrat yang dilarutkan dalam larutan NaCl fisiologis 0,9% dan disuntikkan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kgBB. Selain itu, mencit diberikan larutan glukosa 10% secara oral melalui sonde lambung dengan dosis 2 g/kgBB selama enam hari untuk mempercepat perkembangan kondisi hiperglikemia. Pada hari ketujuh, dilakukan observasi klinis untuk menilai gejala kerusakan *Skin barrier* (Wardani, 2016). Parameter yang diamati

**Tabel 1.** Indikator Kuantitatif Observasi Klinis Infeksi

<i>Skin barrier</i>	Indikator	Skala	Keterangan
	Iritasi dan infeksi	1	Banyak iritasi dan pembengkakan (>3)
		2	Iritasi dan bengkak (2-3)
		3	Agak iritasi dan bengkak (< 2)
		4	Tidak ada iritasi dan pembengkakan
	Hiperpigmentasi	1	Terdapat perubahan warna kulit yang sangat gelap dan mencolok.
		2	Terdapat perubahan warna kulit yang jelas dan lebih gelap dari biasanya.
		3	Terdapat sedikit perubahan warna kulit yang lebih gelap dari biasanya.
		4	Normal, tidak ada hiperpigmentasi.
Waktu penyembuhan luka		1	> 4 hari
		2	4 hari
		3	3 hari
		4	Lebih dari 2 hari

untuk *Skin barrier* meliputi tingkat iritasi dan infeksi, hiperpigmentasi, serta waktu penyembuhan luka. Gejala iritasi dan infeksi dinilai berdasarkan tingkat pembengkakan dan inflamasi yang diamati, dengan kategori mulai dari ringan (<2) hingga berat (>3). Hiperpigmentasi diukur berdasarkan perubahan warna kulit yang mencolok, sementara waktu penyembuhan luka dicatat dengan standar lebih dari empat hari sebagai indikasi gangguan *Skin barrier* yang signifikan. Penilaian kondisi *Skin barrier* dilakukan secara kuantitatif menggunakan skala Likert sebagaimana ditunjukkan dalam Tabel 1 berikut.

Sebelum perlakuan dengan ekstrak kombinasi *P. crocatum* dan *T. crispa*, mencit dikondisikan menunjukkan gejala kerusakan pada *Skin barrier*. Sebanyak 24 ekor mencit betina Balb/c diinduksi dengan alloxan dan larutan melalui sonde lambung dengan volume 1 ml selama enam hari, hingga muncul tanda-tanda klinis kerusakan *Skin barrier*. Pada hari ketujuh, dilakukan observasi klinis untuk menilai gejala kerusakan tersebut. Gejala yang diamati meliputi iritasi dan infeksi, yang ditandai oleh tingkat iritasi dan pembengkakan yang tinggi (>3), hiperpigmentasi yang signifikan, serta perubahan warna kulit yang sangat gelap dan mencolok ((Wulandari et al., 2024). Area hiperpigmentasi ini sangat terlihat dan berpengaruh besar terhadap penampilan kulit, dengan waktu penyembuhan luka yang menunjukkan >4 hari. Semua gambaran tersebut menunjukkan bahwa mencit yang mengalami hiperglikemia telah mengalami gejala klinis kerusakan pada *Skin barrier*. 17-19 Data observasi klinis *Skin barrier* dengan indikator iritasi dan infeksi, hiperpigmentasi dan waktu penyembuhan luka yang dilakukan secara kuantitatif menggunakan skala Likert (Tabel 1).

Perlakuan pemberian ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung dengan volume pemberian 0,6 ml per dosis, diberikan tiga kali sehari selama enam hari. Kombinasi ekstrak ini menggunakan formulasi perbandingan 2:3, yang berarti dalam setiap pemberian, ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* dicampurkan dengan rasio 40%:60%. Formulasi ini diperoleh berdasarkan hasil uji pendahuluan yang

menunjukkan bahwa proporsi ini memberikan efek terbaik terhadap parameter yang diamati. Pada tahap awal, masing-masing tanaman diekstraksi secara terpisah menggunakan metode maserasi dengan etanol 96%. Sebanyak 1.500 gr serbuk kering *P. crocatum* dan *T. crispa* diekstraksi secara individual dengan pelarut etanol 96%, menghasilkan ekstrak kental dengan konsentrasi tertentu. Setelah dilakukan ekstraksi, ekstrak dikombinasikan dengan rasio dua bagian *P. crocatum* dan tiga bagian *T. crispa* untuk mendapatkan formulasi akhir yang digunakan dalam perlakuan.

Kelompok perlakuan dalam penelitian ini terdiri dari empat kelompok yang menerima ekstrak kombinasi dengan persentase berbeda. Kelompok I menerima ekstrak kombinasi sebanyak 12.857,14 mg/kgBB per hari, kelompok II menerima 25.714,29 mg/kgBB per hari, kelompok III menerima 38.571,43 mg/kgBB per hari, dan kelompok IV menerima 51.428,57 mg/kgBB per hari. Setiap kelompok menerima volume ekstrak sebanyak 0,6 ml per pemberian, yang diberikan tiga kali sehari selama enam hari berturut-turut. Volume pemberian ini dihitung berdasarkan konsentrasi ekstrak yang telah dikombinasikan sebelumnya sesuai dengan formulasi 2:3. Dengan desain penelitian ini, diharapkan dapat diketahui potensi kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* dalam mengurangi dampak hiperglikemia, baik terhadap perbaikan *Skin barrier*.

### Statistical Analysis

Analisis data dilakukan secara kuantitatif berupa data *Skin barrier* mencit hiperglikemia pasca terapi menggunakan One Way ANOVA analysis dengan tingkat kepercayaan 95%. Analisis ini dilakukan menggunakan software SPSS dan jika terdapat perbedaan yang signifikan, dilakukan uji post hoc Tukey's HSD untuk menentukan perbedaan antar kelompok.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji fitokimia bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif yang berpotensi sebagai terapi bagi hiperglikemia. Penelitian ini mengeksplorasi berbagai senyawa, seperti flavonoid, tanin, dan alkaloid, dalam ekstrak yang mungkin memiliki

**Tabel 2.** Hasil Uji Metabolit Sekunder

Sample	Golongan Metabolit Sekunder				
	Flavonoid	Alkaloid	Tanin	Terpenoid	Saponin
<i>Piper crocatum</i>	+	+	+	+	+
<i>T. crispa</i>	+	+	+	+	-

Keterangan : (+) : Terdeteksi mengandung senyawa kimia yang diujikan

(-) : Terdeteksi tidak mengandung senyawa kimia yang diujikan

manfaat sebagai agen anti-hiperglikemia. Hasil dari pengujian ini disajikan dalam bentuk analisis kualitatif, yang menunjukkan keberadaan atau ketiadaan senyawa tertentu berdasarkan perubahan warna atau presipitasi. Analisis kualitatif dilakukan dengan metode (uji reagen tertentu), dan hasilnya ditampilkan dalam Tabel 2. Hasil positif (+) menunjukkan keberadaan senyawa yang diuji, sementara hasil negatif (-) menunjukkan ketiadaan senyawa tersebut.

Tabel 2 menunjukkan hasil uji fitokimia yang bertujuan untuk mengidentifikasi keberadaan golongan metabolit sekunder dalam ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa*. Hasil analisis menunjukkan bahwa *P. crocatum* mengandung semua metabolit sekunder yang diuji, yaitu flavonoid, alkaloid, tanin, terpenoid, dan saponin. Sementara itu, *T. crispa* juga mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, dan terpenoid, namun tidak terdeteksi adanya saponin. Keberadaan senyawa metabolit sekunder ini berhubungan dengan potensi farmakologisnya, terutama dalam konteks efek anti-hiperglikemia. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetik yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi stres oksidatif. Alkaloid sering dikaitkan dengan efek hipoglikemik melalui penghambatan enzim yang berperan dalam metabolisme glukosa. Tanin memiliki kemampuan menghambat enzim pencernaan karbohidrat, sehingga dapat memperlambat peningkatan kadar glukosa dalam darah. Terpenoid juga berkontribusi dalam menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan sekresi insulin. Sementara itu, saponin, yang hanya terdeteksi dalam *Piper crocatum*, berpotensi membantu regulasi metabolisme energi dan meningkatkan absorpsi glukosa. Hasil ini menunjukkan bahwa kedua ekstrak memiliki kandungan senyawa bioaktif yang dapat berperan dalam terapi hiperglikemia, dengan *P. crocatum* memiliki spektrum metabolit sekunder yang lebih luas dibandingkan *T. crispa*.

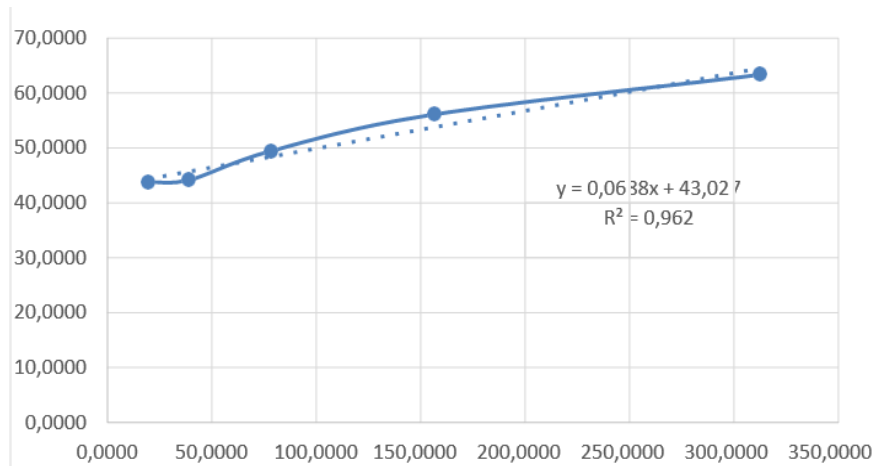
### Efek Antioksidan Ekstrak Daun *P. crocatum* dan *T. crispa*

Uji Pengujian kemampuan antioksidan dilakukan pada ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa* untuk mengidentifikasi potensi masing-masing ekstrak. Pengujian ini disesuaikan dengan berbagai tingkat konsentrasi yang telah ditetapkan dalam penelitian. Hasilnya dapat dilihat pada

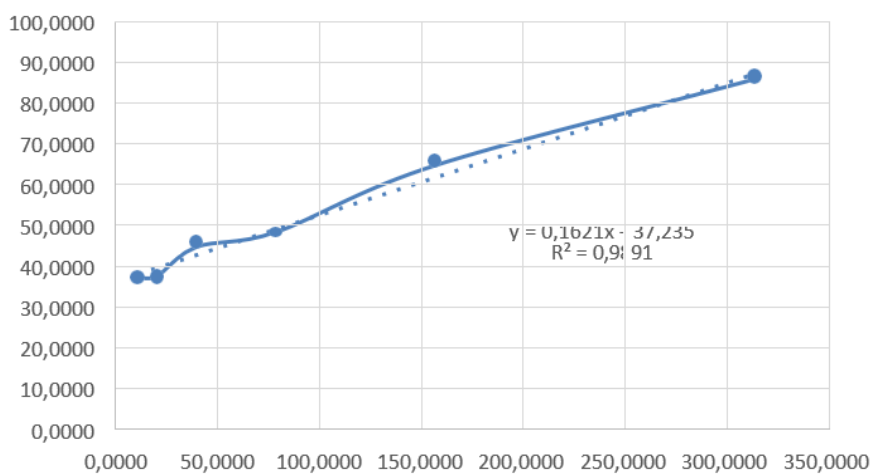
Gambar 1, yang menunjukkan efek antioksidan dari ekstrak daun *P. crocatum*, dan Gambar 2, yang menggambarkan efek antioksidan dari ekstrak *T. crispa*.

Gambar 1 menggambarkan bahwa aktivitas antioksidan dari ekstrak daun *P. crocatum* meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi. Pada sumbu horizontal, kita dapat melihat peningkatan bertahap dalam konsentrasi ekstrak, sedangkan sumbu vertikal mengindikasikan tingkat aktivitas antioksidan dalam satuan yang ditentukan. Grafik menunjukkan tren positif antara konsentrasi dan aktivitas antioksidan, dengan korelasi yang kuat ( $R^2 = 0,962$ ). Hal ini berarti bahwa semakin tinggi konsentrasi, maka aktivitas antioksidan juga meningkat. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan linier positif antara konsentrasi dan aktivitas antioksidan. Artinya, peningkatan konsentrasi akan diikuti oleh peningkatan aktivitas antioksidan, menunjukkan bahwa konsentrasi memiliki pengaruh signifikan terhadap aktivitas antioksidan. Grafik ini memperlihatkan adanya hubungan positif antara konsentrasi dan aktivitas antioksidan, yang ditunjukkan oleh garis tren yang meningkat. Persamaan regresi yang diperoleh adalah  $y = 0,0638x + 43,027$ , dengan nilai koefisien determinasi  $R^2 = 0,962$ . Hal ini menunjukkan bahwa sumbu-x berisi nilai dari 0 hingga sekitar 350.000, sementara sumbu-y berkisar antara 0 hingga sekitar 70.000. Grafik ini secara keseluruhan menunjukkan adanya hubungan linier positif antara variabel x dan y, dengan nilai  $R^2$  yang cukup tinggi, yang mengindikasikan bahwa persamaan regresi sangat sesuai dengan data yang ada. Ini menegaskan adanya korelasi yang kuat antara konsentrasi dan aktivitas antioksidan.

Hasil pengujian aktivitas antioksidan pada ekstrak *T. crispa*, yang dapat dilihat pada Gambar 2, menunjukkan adanya hubungan linier antara konsentrasi sampel (sumbu x) dan nilai aktivitas antioksidan (sumbu y). Persamaan regresi yang diperoleh adalah  $y = 0,0638x + 43,027$ , dengan nilai koefisien determinasi  $R^2$  sebesar 0,962. Ini berarti bahwa 96,2% variasi aktivitas antioksidan dapat dijelaskan oleh konsentrasi sampel. Hubungan positif yang terjalin menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi sampel berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas antioksidan. Dari grafik tersebut, nilai aktivitas antioksidan pada konsentrasi nol diproyeksikan berada di angka 43,027, yang



Gambar 1. Aktivitas Antioksidan ekstrak *Piper crocatum*



Gambar 2. Aktivitas Antioksidan ekstrak *T. crispa*

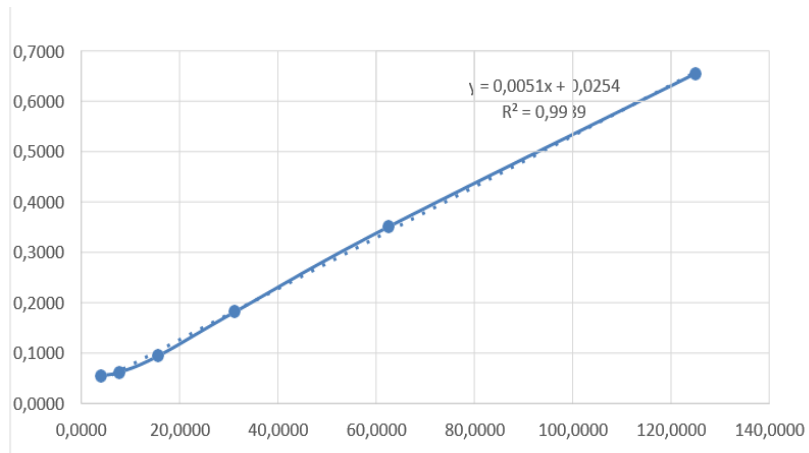
berarti setiap kenaikan satu satuan dalam konsentrasi sampel akan meningkatkan aktivitas antioksidan sebesar 0,0638 satuan. Temuan ini menegaskan efektivitas sampel dalam meningkatkan aktivitas antioksidan seiring dengan peningkatan konsentrasinya.

#### Senyawa Bioaktif dalam Ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa*

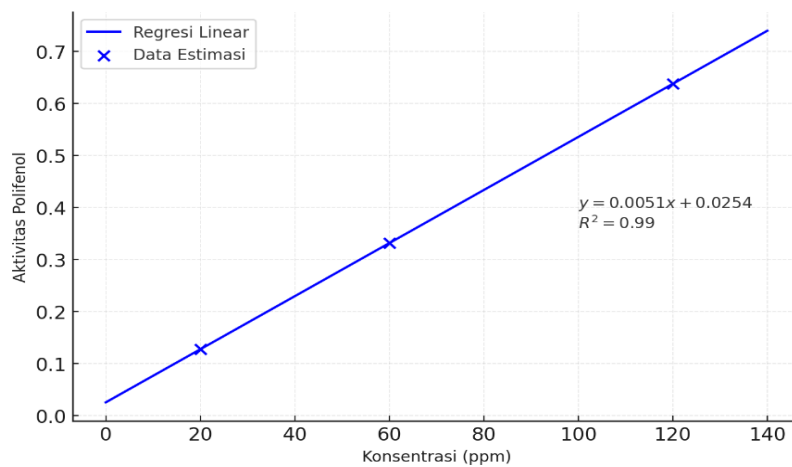
Aktivitas antioksidan menunjukkan hubungan linear positif dengan konsentrasi ekstrak. Namun, efektivitas ekstrak sebagai terapi antihiperглиkemia sangat mungkin dipengaruhi oleh berbagai faktor bioaktif yang terkandung di dalamnya. Penelitian ini juga menyajikan data tambahan mengenai kandungan senyawa aktif, seperti polifenol, yang ada dalam ekstrak *P. crocatum*, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.

Berdasarkan grafik yang menunjukkan hubungan antara konsentrasi dan aktivitas polifenol

dalam ekstrak *Piper crocatum*, terlihat bahwa aktivitas polifenol meningkat secara linear seiring bertambahnya konsentrasi. Persamaan regresi yang diperoleh adalah  $y = 0,0051x + 0,0254$ , dengan nilai koefisien determinasi  $R^2 = 0,99$ . Data ini berarti bahwa 99% variasi dalam kandungan polifenol mengacu pada jumlah atau konsentrasi senyawa polifenol yang terdapat dalam ekstrak, sedangkan aktivitas polifenol mengacu pada kemampuannya dalam melakukan suatu fungsi, seperti aktivitas antioksidan dalam menangkal radikal bebas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang digunakan, semakin besar pula kandungan polifenol yang terdeteksi. Kandungan polifenol yang tinggi ini kemudian dapat berkontribusi pada aktivitas biologisnya, seperti aktivitas antioksidan dalam menetralkan radikal. Aktivitas ini menunjukkan potensi antioksidan yang signifikan dari ekstrak *P. crocatum*.



Gambar 3. Aktivitas Polifenol ekstrak *Piper crocatum*



Gambar 4. Aktivitas Antioksidan ekstrak *P. crocatum*

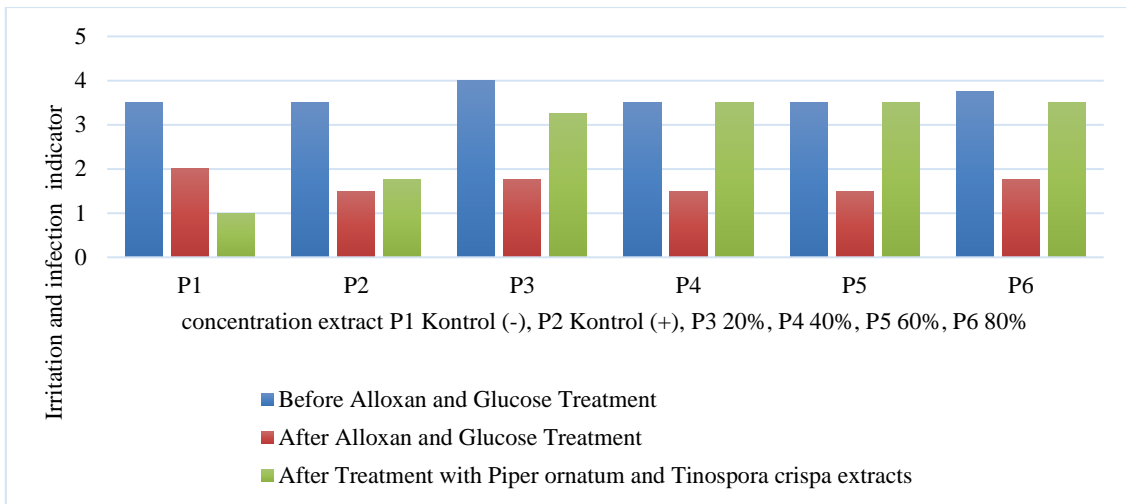
Data penelitian ini dilengkapi dengan hasil uji kandungan senyawa aktif seperti polifenol dalam ekstrak *T. crispa*, yang ditunjukkan pada Gambar 4. Gambar 4 menunjukkan hubungan antara konsentrasi (ppm) dan aktivitas polifenol dalam ekstrak *T. crispa* pada konsentrasi 20 ppm, 60 ppm, dan 120 ppm dengan garis regresi linear yang memiliki persamaan  $y=0,0051x+0,0254$  dan koefisien determinasi  $R^2=0,99$ , menunjukkan korelasi yang sangat kuat.

#### Pengaruh Ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terhadap *Skin barrier* pada Mencit Hiperglikemia

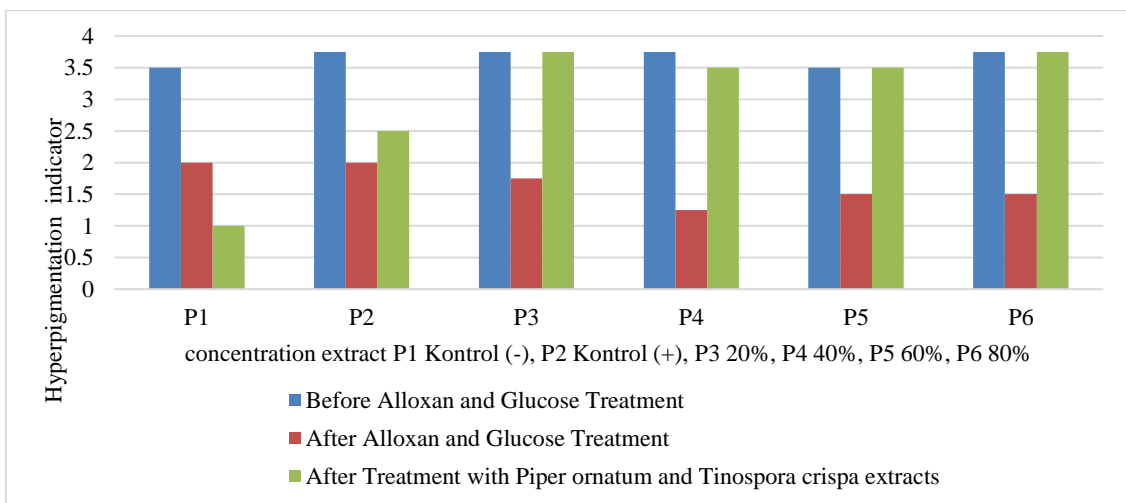
Sebanyak 24 ekor mencit betina Balb/c penderita hiperglikemia menerima perlakuan selama 6 hari. Kontrol positif dalam penelitian ini menggunakan metformin, yang telah terbukti sebagai terapi sintetik efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada penderita hiperglikemia (Monik Krisnawati, 2021). Pengujian efek ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa* dilakukan setelah hewan coba dipastikan mengalami hiperglikemia, yaitu dengan kadar glukosa darah  $>200$  mg/dL. Pengaruh ekstrak terhadap kadar glukosa darah tampak pada Gambar 5. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit hiperglikemia, meskipun

dengan efektivitas yang berbeda dibandingkan kontrol positif (metformin). Penurunan kadar glukosa darah ini mengindikasikan potensi ekstrak sebagai agen antihiperglikemia.

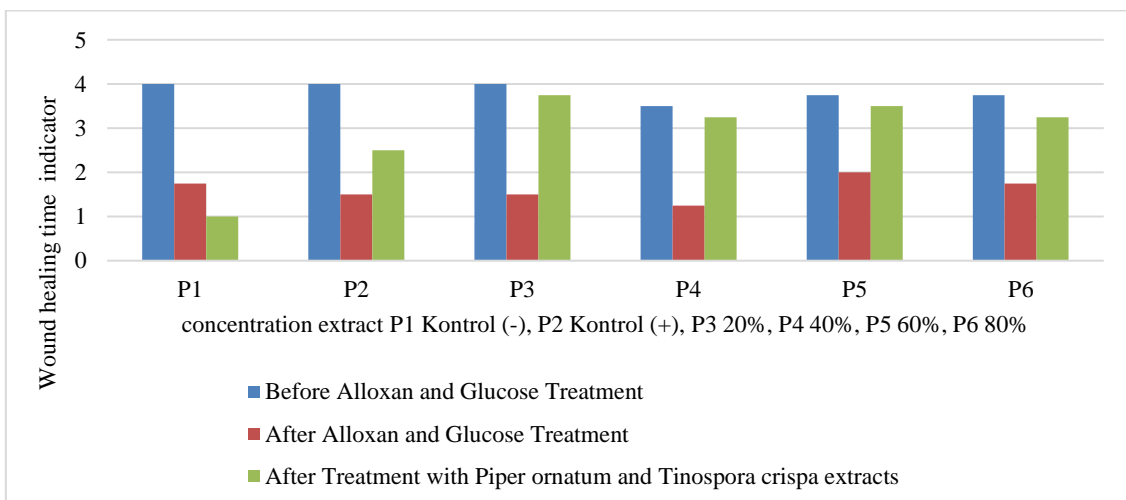
Gambar 5 menggambarkan perubahan pada *Skin barrier* melalui berbagai perlakuan (P1 hingga P6) sebelum terjadinya hiperglikemia. Di semua kelompok perlakuan, terlihat adanya peningkatan gejala kerusakan yang ditandai dengan iritasi dan infeksi pada permukaan kulit. Kulit mencit menunjukkan lesi atau iritasi yang disertai dengan pembengkakan. Iritasi dan infeksi yang disertai pembengkakan ini merupakan indikator penting dari adanya kerusakan pada *Skin barrier*. Hal ini mengindikasikan bahwa infeksi yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat mengubah kondisi *Skin barrier* sebagai respons inflamasi terhadap keadaan hiperglikemia tersebut. Namun, setelah perlakuan dengan kombinasi ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa*, ditemukan penurunan signifikan dalam gejala iritasi dan infeksi, terutama pada kelompok P3, P4, P5, dan P6. Penurunan ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak tersebut memiliki efek positif terhadap perbaikan *Skin barrier* pada mencit dengan hiperglikemia, terutama dalam mengurangi iritasi dan infeksi.



**Gambar 5.** Perbandingan Gejala Kerusakan *Skin barrier* berdasarkan indikator Iritasi dan infeksi Kulit Sebelum dan Sesudah Terapi



**Gambar 6.** Perbandingan Gejala Kerusakan *Skin barrier* berdasarkan indikator hiperpigmentasi Kulit sebelum dan sesudah terapi



**Gambar 7.** Perbandingan Gejala Kerusakan *Skin barrier* Berdasarkan Indikator Lama Waktu Penyembuhan Luka Sebelum dan Sesudah Terapi



Gejala kerusakan *Skin barrier* pada mencit dengan hiperglikemia juga terlihat pada terjadinya hiperpigmentasi, yang ditandai dengan perubahan warna kulit dibandingkan dengan mencit normal. Abnormalitas pada kondisi kulit ini menjadi indikator tambahan dari kerusakan *Skin barrier*, sebagaimana disajikan dalam Gambar 6.

Gambar 6 menggambarkan perubahan warna kulit mencit yang normal pada berbagai tahap, yaitu sebelum terjadinya hiperglikemia, setelah hiperglikemia, dan pasca terapi. Perubahan ini menunjukkan bahwa warna kulit yang awalnya normal cenderung menjadi lebih gelap akibat tingginya kadar gula dalam darah, yang menandakan gejala awal hiperpigmentasi. Hiperpigmentasi juga menjadi indikasi bahwa mencit mengalami kerusakan pada *Skin barrier* sebagai akibat dari hiperglikemia. Setelah diobati dengan ekstrak kombinasi daun *P. crocatum* dan *T. crispa*, terdapat perubahan pada hiperpigmentasi yang terlihat pada mencit, dengan rerata skala 3,5 hingga 3,75 pada kelompok P3, P4, P5, dan P6. Ini menunjukkan potensi kombinasi ekstrak daun *P. crocatum* dan *T. crispa* sebagai agen antihyperglykemia.

Hiperpigmentasi ini berfungsi sebagai salah satu indikator kerusakan *Skin barrier* pada mencit yang menderita hiperglikemia. Selain itu, lama waktu penyembuhan luka pada mencit juga menjadi indikasi kemampuan kulit untuk meregenerasi. Abnormalitas kondisi kulit selama proses penyembuhan luka dapat dianggap sebagai tanda kerusakan *Skin barrier*, yang disajikan dalam

Gambar 7.

Gambar 7 menggambarkan perubahan waktu penyembuhan luka pada mencit sebelum terinfeksi, setelah terinfeksi, dan setelah terapi. Sebelum terinfeksi, waktu penyembuhan luka tercatat sangat rendah, yaitu lebih dari 2 hari, yang menunjukkan kulit dalam kondisi normal. Namun, setelah mencit mengalami hiperglikemia, terdapat peningkatan signifikan dalam waktu penyembuhan luka di seluruh kelompok percobaan. Kelompok P1 menunjukkan waktu penyembuhan terlama dengan rata-rata 2,75 cm, diikuti oleh kelompok P3 dengan 2 cm dan P6 dengan 1,75 cm. Ini menunjukkan bahwa kadar gula mempengaruhi waktu penyembuhan luka pada mencit yang mengalami hiperglikemia. Setelah perlakuan dengan ekstrak kombinasi daun *P. crocatum* dan *T. crispa*, waktu penyembuhan luka mengalami percepatan signifikan pada empat kelompok, khususnya kelompok P3, yang berkurang dari 1,5 cm menjadi 0,75 cm. Percepatan ini menunjukkan efek terapeutik dari kombinasi ekstrak kedua tanaman tersebut terhadap gejala klinis kerusakan *Skin barrier* pada mencit penderita hiperglikemia secara in vivo.

Efek terapi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terhadap gejala kerusakan *Skin barrier* dianalisis menggunakan uji statistik. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan homogen, sehingga dapat dianalisis lebih lanjut dengan uji One Way ANOVA. Hasil analisis disajikan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Data Efek ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terhadap Gejala Kerusakan *Skin barrier* Setelah Terapi

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Iritasi dan Pembengkakan	Between Groups	24.000	5	4.800	19.200	.000
	Within Groups	4.500	18	.250		
	Total	28.500	23			
Hiperpigmentasi	Between Groups	23.500	5	4.700	18.800	.000
	Within Groups	4.500	18	.250		
	Total	28.000	23			
Lama waktu penyembuhan luka	Between Groups	20.375	5	4.075	17.259	.000
	Within Groups	4.250	18	.236		
	Total	24.625	23			

**Tabel 4.** Data Signifikansi Efek ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terhadap Gejala Kerusakan *Skin barrier* Setelah Terapi

Subset for alpha = 0.05									
	Iritasi dan Pembengkakan			Hiperpigmentasi			Hiperpigmentasi		
	1	2	1	1	1	3	1	2	3
	<i>P. crocatum</i> dan <i>T. crispa</i> Extract								
P1	1.000 <sup>a</sup>			1.000 <sup>a</sup>			1.000 <sup>a</sup>		
P2		1.750 <sup>b</sup>	3.250 <sup>c</sup>		2.500 <sup>b</sup>			2.500 <sup>b</sup>	
P3			3.500 <sup>c</sup>			3.750 <sup>c</sup>			3.750 <sup>c</sup>
P4			3.500 <sup>c</sup>			3.500 <sup>c</sup>		3.250 <sup>b</sup>	3.250 <sup>c</sup>
P5			3.500 <sup>c</sup>			3.500 <sup>c</sup>			3.750 <sup>c</sup>
P6			3.500 <sup>c</sup>			3.750 <sup>c</sup>		3.250 <sup>b</sup>	
Sig.	1.000	1.000	0.525	1.000	1.000	0.525	1.000	0.52	0.198

Hasil analisis pada Tabel 3. menunjukkan bahwa ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* memiliki efek yang signifikan dalam memperbaiki *Skin barrier*. Pada parameter iritasi dan pembengkakan, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan nilai  $F = 19.200$  dan  $p\text{-value} = 0.000$ , yang menunjukkan bahwa ekstrak dapat secara signifikan mengurangi iritasi dan pembengkakan. Pada parameter hiperpigmentasi, nilai  $F = 18.800$  dan  $p\text{-value} = 0.000$  menunjukkan bahwa ekstrak berpengaruh signifikan dalam mengurangi hiperpigmentasi. Selain itu, pada parameter lama waktu penyembuhan luka, nilai  $F = 17.259$  dan  $p\text{-value} = 0.000$  juga menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok, yang mengindikasikan bahwa ekstrak dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Berdasarkan hasil ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* berpotensi sebagai agen terapi dalam memperbaiki kerusakan *Skin barrier*, terutama dalam mengurangi iritasi, hiperpigmentasi, dan mempercepat penyembuhan luka. Hasil uji One Way ANOVA sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada parameter iritasi dan pembengkakan, hiperpigmentasi, serta lama waktu penyembuhan luka setelah terapi dengan ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa*. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjut Duncan's Multiple Range Test (DMRT) Tabel 4. untuk mengidentifikasi kelompok perlakuan mana yang berbeda secara signifikan.

Hasil uji Duncan's Multiple Range Test (DMRT) pada Tabel 4. menunjukkan bahwa ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* memberikan efek signifikan terhadap iritasi dan pembengkakan, hiperpigmentasi, serta lama waktu penyembuhan luka ( $p < 0,05$ ). Pada parameter iritasi dan pembengkakan, kelompok kontrol negatif (P1) memiliki nilai  $1,00 \pm 0,00$ , lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan (P3–P6) yang mencapai  $3,50 \pm 0,58$ , menunjukkan bahwa ekstrak efektif mengurangi peradangan. Pada hiperpigmentasi, kelompok kontrol (P1) juga memiliki nilai  $1,00 \pm 0,00$ , berbeda signifikan dari kelompok perlakuan (P3–P6) yang memiliki rata-rata 3,50 hingga 3,75, menandakan efek ekstrak dalam menurunkan hiperpigmentasi. Lama waktu penyembuhan luka juga lebih cepat pada kelompok perlakuan (P3–P6) dengan nilai 3,25 hingga 3,75, dibandingkan kontrol ( $1,00 \pm 0,00$ ). Secara keseluruhan, ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* terbukti memperbaiki *Skin barrier* dengan mengurangi inflamasi, hiperpigmentasi, dan mempercepat penyembuhan luka, menjadikannya kandidat potensial sebagai agen terapeutik alami untuk gangguan *Skin barrier* akibat hiperglikemia.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* memiliki potensi terapeutik yang signifikan dalam memperbaiki kerusakan *Skin barrier* pada mencit hiperglikemia. Kerusakan *Skin barrier* yang diakibatkan oleh

hiperglikemia dapat menyebabkan berbagai komplikasi kulit, termasuk iritasi, inflamasi, hiperpigmentasi, dan waktu penyembuhan luka yang lebih lama. Oleh karena itu, penelitian ini berusaha mengevaluasi efektivitas kombinasi ekstrak dalam mengatasi permasalahan tersebut. Analisis fitokimia menunjukkan bahwa kedua ekstrak mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid. Senyawa ini diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologi yang dapat memberikan manfaat terhadap perbaikan *Skin barrier*. Flavonoid dan tanin berperan dalam mengurangi stres oksidatif dan peradangan, sedangkan alkaloid dan saponin memiliki efek regeneratif yang berkontribusi pada penyembuhan jaringan kulit. Hasil pengujian antioksidan menunjukkan bahwa ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, dengan peningkatan aktivitas seiring bertambahnya konsentrasi ekstrak. Mekanisme kerja utama dari senyawa ini adalah dengan menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif yang menjadi salah satu faktor utama kerusakan *Skin barrier* pada penderita hiperglikemia.

Penelitian ini mengevaluasi tiga parameter utama dalam mengukur efektivitas terapi kombinasi ekstrak, yaitu iritasi dan pembengkakan, hiperpigmentasi, serta lama penyembuhan luka. Kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* secara signifikan mengurangi tingkat iritasi dan pembengkakan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak memiliki efek antiinflamasi yang kuat. Pemberian kombinasi ekstrak juga menurunkan hiperpigmentasi yang terjadi akibat hiperglikemia, di mana flavonoid berperan dalam menghambat enzim tirosinase yang bertanggung jawab dalam sintesis melanin. Selain itu, peningkatan waktu penyembuhan luka yang lebih cepat pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak ini mampu mempercepat regenerasi jaringan kulit melalui mekanisme stimulasi fibroblas dan produksi kolagen. Analisis statistik menggunakan uji One Way ANOVA menunjukkan bahwa semua parameter yang diuji memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol negatif, dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil ini diperkuat dengan uji lanjut *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT), yang menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak memiliki efek yang signifikan dalam mengurangi inflamasi, hiperpigmentasi, serta mempercepat penyembuhan luka. Mekanisme kerja kombinasi ekstrak dalam memperbaiki *Skin barrier* pada kondisi hiperglikemia melibatkan beberapa aspek, yaitu penghambatan stres oksidatif oleh flavonoid dan terpenoid yang bekerja sebagai antioksidan, efek antiinflamasi dari saponin dan alkaloid yang menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti  $\text{TNF-}\alpha$  dan IL-6, serta stimulasi proses regeneratif melalui proliferasi fibroblas dan angiogenesis.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* berpotensi sebagai agen terapi alami dalam mengatasi komplikasi hiperglikemia terkait *Skin barrier*. Implikasi dari penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengembangan sediaan farmasi berbasis herbal untuk terapi gangguan kulit akibat diabetes. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan ekstrak dalam skala klinis, serta potensi efek samping yang mungkin terjadi.

## SIMPULAN

Kombinasi ekstrak *P. crocatum* dan *T. crispa* memiliki potensi signifikan dalam memperbaiki *Skin barrier* yang mengalami kerusakan akibat hiperglikemia. Efektivitas kombinasi ekstrak ini didukung oleh kandungan metabolit sekunder yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan regeneratif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak ini dapat mengurangi iritasi, hiperpigmentasi, dan mempercepat penyembuhan luka melalui mekanisme perlindungan terhadap stres oksidatif dan peningkatan regenerasi jaringan kulit. Oleh karena itu, penelitian ini membuka peluang bagi pengembangan terapi berbasis bahan alami dalam menangani komplikasi hiperglikemia, khususnya yang berhubungan dengan kesehatan kulit. Namun, untuk memastikan aplikabilitasnya dalam dunia medis, diperlukan studi lebih lanjut yang mencakup uji klinis dan evaluasi toksisitas jangka panjang.

## DAFTAR REFERENSI

- Angraini, V., & Masfufatun, M. 2017. Efektivitas Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Dan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana*) Dalam Menghambat Pertumbuhan *Candida albicans*. *Jurnal Kimia Riset*, 2(2), pp. 86. <https://doi.org/10.20473/jkr.v2i2.6196>
- Fatikhurokhmah HM, & Agustini R. 2022. Concentration Effect of *T. crispa* Stem (*T. crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition. *Indones J Chem Sci*, 11(3).
- Kurniawan, D. W., Lestari, N. D., Sulisty, H., & Cacu, C. 2022. Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Brotowali, Sambiloto, Meniran dan Kayu Manis Terhadap Histopatologi Glomerulus Tikus Model Hiperglikemia. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(3), pp. 294. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i3.51501>
- Lister, I. N. E., Ginting, C. N., Girsang, E., Nataya, E. D., Azizah, A. M., & Widowati, W. 2020a. Hepatoprotective properties of red betel (*P. crocatum* Ruiz and Pav) leaves extract towards H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced HepG2 cells via anti-inflammatory, antinecrotic, antioxidant potency. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(10), pp. 1182–1189. <https://doi.org/10.1016/j.jpsps.2020.08.007>
- Lister, I. N. E., Ginting, C. N., Girsang, E., Nataya, E. D., Azizah, A. M., & Widowati, W. 2020b. Hepatoprotective properties of red betel (*P. crocatum* Ruiz and Pav) leaves extract towards H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced HepG2 cells via anti-inflammatory, antinecrotic, antioxidant potency. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(10), pp. 1182–1189. <https://doi.org/10.1016/j.jpsps.2020.08.007>
- Monik Krisnawati. 2021. Uji Perbandingan Aktivitas Antidiabetes Brotowali (*T. crispa* (L) Miers.) dengan Metformin pada Mencit (Mus Musculus) Putih Jantan. *Jurnal Dunia Farmasi*, 5(1), pp. 21–28.
- Nugroho HL, & Hartini YS. 2023. Tumbuhan Obat Antidiabetik (Etnomedicine, Ramuan dan Mekanisme Aksi). *Published Online*.
- Olaokun, O.O., & Zubair, M. S. 2023. Antidiabetic Activity, Molecular Docking, and ADMET Properties of Compounds Isolated from Bioactive Ethyl Acetate Fraction of *Ficus lutea* Leaf Extract. *Molecules*, 28(23), pp. 7717.
- Purnamasari, A. B., & Rusdianto. 2021. Effect of Brotowali Extract Fortification of Papaya Leaves And Sugar Cane Caries on Diabetes Mellitus Type II. *Journal of Physics: Conference Series*, 1752(1), pp. 012051. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1752/1/012051>
- Rambey, R., Nelasufa, F., Athoriez, A. P. M., Solihin, Rahmawaty, Susilowati, A., & Afifuddin, Y. 2024. Ethnobotanical study of medicinal plants by indigenous community of Aek Guo Village, Mandailing Natal District, Indonesia. *Biodiversitas*, 25(3), pp. 1046–1056. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d250318>
- Riami R, Sudiana IK, & Purwanto B. 2019. The Effect of Red Betel Leaves (*P. crocatum* Ruiz and Pav.) on Blood Sugar and Insulin Expression Levels in Rat (*Rattus norvegicus domesticus*) Models of Diabetes Mellitus. *Drug Invent Today*, 11(3), pp. 553–557.
- Semesta, C. D., Putri, R. N., & Hadisaputri, Y. E. 2023. Effect of Combination Herbal Plants Extracts on Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3), pp. 222. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v3i3.47737>

- Shah, S. W. A., Afridi, M. S., Mujaddad-Ur-Rehman, Hayat, A., Sarwar, A., Aziz, T., Alharbi, M., Alshammari, A., & Alasmari, A. F. 2023. In-Vitro Evaluation of Phytochemicals, Heavy Metals And Antimicrobial Activities of Leaf, Stem And Roots Extracts of *Caltha palustris* var. *alba*. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 68(1), pp 5807–5812. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072023000105807>
- Singh, T., Singh, P., Pandey, V. K., Singh, R., & Dar, A. H. 2023. A literature review on bioactive properties of betel leaf (*Piper betel* L.) and its applications in food industry. *Food Chemistry Advances*, 3, pp. 100536. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100536>
- Sumarni, W., Sudarmin, S., Sumarti, S. S., & Kadarwati, S. 2022. Indigenous knowledge of Indonesian traditional medicines in science teaching and learning using a science–technology–engineering–mathematics (STEM) approach. *Cultural Studies of Science Education*, 17(2), pp. 467–510. <https://doi.org/10.1007/s11422-021-10067-3>
- Susanti T, Gusfarenie D, & Nuraida N. 2024. Uji Efektifitas Ekstrak Daun *P. crocatum* Sebagai Anti. 12(1), pp. 453–468.
- Wahyuningrum, R., Wahyono, D., Mustofa, M., & Prabandari, Y. S. 2020. Masalah-Masalah terkait Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2: Sebuah Studi Kualitatif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), pp. 26. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.1.26>
- Webber. 2013. Five questions on the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(2), pp. 147–148. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Widgery, D. 1988. Health statistics. *Science as Culture*, 1(4), pp. 146–147. <https://doi.org/10.1080/09505438809526230>