

**EFEK EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.)
TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI HATI DAN
GINJAL MENCIT (*Mus musculus*) HIPERKOLESTROLEMIA**

SKRIPSI



**OLEH
LAURENSIA ANGELICA
203030903029**

**BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PALANGKA RAYA
PALANGKA RAYA
2026**

**Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Struktur
Histopatologi Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*)
Hiperkolestrolemia**

SKRIPSI

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

OLEH

LAURENSIA ANGELICA

203030903029

BIOLOGI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS PALANGKA RAYA

PALANGKA RAYA

2026

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Struktur Histopatologi Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Hiperkolestrolemia” adalah karya saya sendiri yang dibuat dengan arahan dari dosen pembimbing. Semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk dalam skripsi ini telah saya nyatakan dengan benar. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Universitas Palangka Raya.

Palangka Raya, 20 Mei 2026

Nama : Laurensia Angelica

NIM : 203030903029

Tanda Tangan :



HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Skripsi. : Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Terhadap Struktur Histopatologi Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Hiperkolestrolemia
Nama : Laurensia Angelica
NIM : 203030903029

Palangka Raya, 21 Mei 2026

Disetujui Oleh

1. Pembimbing I : Meyta Wulandari, S.Si., M.Sc.
2. Pembimbing II : Awalul Fatiqin, M.Si.
3. Penguji I : Dr. Yohanes Edy Gunawan, M.Si.
4. Penguji II : Lia Septya, S.Pd., M.Si.

Diketahui Oleh



Ketua Program Studi

Wahyu Anggar Wanto, S.Si., M.Si
NIP. 19941227 202203 1 006

Nama : Laurensia Angelica
Program Studi : Biologi
Pembimbing I : Meyta Wulandari, S.Si., M.Sc.
Pembimbing II : Awalul Fatiqin, M.Si.
Judul : Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Struktur Histopatologi Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Hiperkolesterolemia”

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi metabolik yang dapat meningkatkan stres oksidatif dan memicu kerusakan jaringan, terutama pada hati dan ginjal. Daun *Piper betle* L. dikenal memiliki senyawa aktif, namun pada kondisi metabolik tertentu efeknya tidak selalu bersifat protektif. Oleh karena itu, diperlukan kajian untuk memahami respons jaringan terhadap paparan ekstrak tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh variasi dosis ekstrak daun *Piper betle* L. terhadap gambaran histopatologi hati dan ginjal pada mencit (*Mus musculus*) hiperkolesterolemia. Penelitian menggunakan metode eksperimental dengan desain *post test only control group*. Hewan uji dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor mencit. Preparat jaringan diamati menggunakan pewarnaan hematoksin–eosin dan dianalisis menggunakan uji *Kruskal–Wallis* dengan *SPSS*. Hasil menunjukkan penurunan jumlah sel normal serta peningkatan kerusakan sel pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol. Pada hati terjadi peningkatan nekrosis dan degenerasi, sedangkan pada ginjal ditemukan peningkatan piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Perubahan ini cenderung meningkat seiring peningkatan dosis. Secara statistik, perbedaan antar kelompok bermakna ($p < 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun *Piper betle* L. berpengaruh terhadap perubahan histopatologi hati dan ginjal mencit hiperkolesterolemia.

Kata kunci: histopatologi ginjal; histopatologi hati; hiperkolesterolemia; mencit (*Mus musculus*); *Piper betle* L.

Name : Laurensia Angelica
Study Program : Biology
Supervisor I : Meyta Wulandari, S.Si., M.Sc.
Supervisor II : Awalul Fatiqin, M.Si.
Title : Effects of Green Betel Leaf (*Piper betle* L.) Extract on the Histopathological Structure of the Liver and Kidney in Hypercholesterolemic Mice (*Mus musculus*)

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a metabolic condition that can increase oxidative stress and lead to tissue damage, particularly in the liver and kidneys. *Piper betle* L. leaves are known to contain bioactive compounds; however, under certain metabolic conditions, their effects may not always be protective. Therefore, it is important to understand how tissues respond to exposure to this extract. This study aimed to analyze the effect of different doses of *Piper betle* L. leaf extract on liver and kidney histopathological changes in hypercholesterolemic mice (*Mus musculus*). This experimental study used a *post-test only control group design*. The animals were divided into five groups, each consisting of five mice. Tissue preparations were examined using hematoxylin–eosin staining and analyzed using the *Kruskal–Wallis test* with SPSS. The results showed a decrease in normal cells and an increase in cellular damage in the treatment groups compared to the control. In the liver, changes were characterized by increased necrosis and degeneration, while in the kidneys, increased pyknosis, karyorrhexis, and karyolysis were observed. These changes tended to increase with higher doses. Statistical analysis indicated significant differences among groups ($p < 0.05$). In conclusion, *Piper betle* L. leaf extract affects liver and kidney histopathological changes in hypercholesterolemic mice.

Keywords: *kidney histopathology; liver histopathology; hypercholesterolemia; mice (Mus musculus); Piper betle L.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat, rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Terhadap Struktur Histopatologi Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Hiperkolestrolemia” Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Meyta Wulandari, S.Si., M.Sc. selaku dosen pembimbing I dan Awalul Fatiqin, M. Si. selaku dosen pembimbing II serta semua pihak yang turut membantu menyusun dan memberikan bimbingan, arahan, saran, nasihat, dan petunjuk dalam menyelesaikan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Agus Haryono, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Palangka Raya.
2. Bapak Wahyu Anggar Wanto, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi, Universitas Palangka Raya.
3. Ibu Rizka Hasanah, S.Pd., M.Si., selaku Ketua Komisi Tugas Akhir.
4. Seluruh staff serta tenaga pendidik Prodi Biologi Universitas Palangka Raya.
5. Kedua orang tua penulis yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan semangat, serta selalu mendoakan yang terbaik bagi penulis.

Palangka Raya, 20 Mei 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Batasan Masalah.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Landasan Teori.....	7
2.1.1 Tanaman Sirih Hijau (<i>Piper betle</i> L.)	7
2.1.2 Ekstrak Tanaman dan Toksisitas Herbal.....	8
2.1.3 Hiperkolestroleemia pada Hewan Coba	10
2.1.4 Hati sebagai Organ Target Toksisitas	12
2.1.5 Ginjal sebagai Organ Target Toksisitas	14
2.1.6 Histopatologi sebagai Metode Evaluasi Toksisitas.....	16
2.2 Penelitian Terdahulu	17
2.3 Kerangka Pemikiran.....	20
BAB III METODE PENELITIAN	23
3.1 Waktu dan Tempat	23
3.2 Alat dan Bahan	23
3.3 Rancangan Penelitian	23
3.4 Prosedur Pembuatan Ekstrak Daun Sirih Hijau	25
3.5 Skirining Fitokimia	25
3.6 Prosedur Hewan Uji Coba.....	26
3.6.1 Persiapan Hewan Uji.....	26
3.6.2 Preparasi Histopatologi	26
3.7 Pengamatan Preparat	28
3.8 Analisis Data	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil Penelitian	29
4.1.1 Hasil Rendemen Simplisia dan Esktrak Daun Sirih Hijau....	29

4.1.2	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Sirih Hijau	29
4.1.3	Hasil Pengamatan Berat Badan Mencit Selama Perlakuan...	30
4.1.4	Hasil Histopatologi Hati Mencit	32
4.1.5	Hasil Histopatologi Ginjal Mencit	44
4.2	Pembahasan.....	54
4.2.1	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun <i>Piper betle</i> L. terhadap Struktur Histopatologi Hati dan Ginjal Mencit Hiperkolesterolemia	54
4.2.2	Perbedaan Tingkat Kerusakan Histopatologi Hati dan Ginjal antara Kelompok Perlakuan Ekstrak dan Kelompok Kontrol	57
4.2.3	Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		60
5.1	Kesimpulan	60
5.2	Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN.....		66

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Penelitian Terdahulu yang Relevan.....	18
Tabel 4.1	Hasil Rendemen Simplisia Ekstrak Daun Sirih Hijau.....	29
Tabel 4.2	Hasil Identifikasi Kandungan Fitokimia Ekstrak Daun Sirih Hijau....	29
Tabel 4.3	Rata rata Berat Badan Mencit Selama Perlakuan.....	30
Tabel 4.4	Gambaran Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus</i>) pada Setiap Kelompok Perlakuan	34
Tabel 4.5	Jumlah Sel Berdasarkan Gambaran Histopatologi Hati.....	43
Tabel 4.6	Hasil Analisis Statistik Histopatologi Hati	43
Tabel 4.7	Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (<i>Mus musculus</i>) pada Setiap Kelompok Perlakuan	47
Tabel 4.8	Ringkasan temuan morfologi inti sel pada jaringan ginjal berdasarkan pengamatan histopatologi	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Tanaman sirih hijau (<i>Piper betle</i> L.) dan morfologi daun.Sumber: Dokumentasi pribadi, 2026	7
Gambar 2.2	Anatomi hati dan struktur utama organ hati (Hall, 2021)	12
Gambar 2.3	Struktur lobulus hati dan gambaran perubahan histopatologi hepatosit akibat paparan zat toksik (Suvana et al., 2019)	13
Gambar 2.4	Anatomi ginjal dan struktur utama organ ginjal (Mescher ,2021) .	14
Gambar 2.5	Struktur nefron ginjal dan lokasi perubahan histopatologi tubular (Lee et al., 2019).....	15
Gambar 2.6	Kerangka Penelitian.....	22
Gambar 3.1	Diagram Alir Penelitian.....	24
Gambar 4.1	Grafik Perubahan Berat Badan Mencit Selama Perlakuan.....	31
Gambar 4.2	Gambaran histopatologi hati pada masing-masing kelompok.....	33
Gambar 4.3	Gambaran histopatologi jaringan hati mencit (<i>Mus musculus</i>) kelompok kontrol negatif (K-) dengan pewarnaan Hematoksilin–Eosin (HE), perbesaran 400×	38
Gambar 4.4	Gambaran histopatologi hati mencit (<i>Mus musculus</i>) pada kelompok kontrol positif (K+)	39
Gambar 4.5	Gambaran histopatologi hati mencit (<i>Mus musculus</i>) kelompok perlakuan P1 (dosis 0,75 mg/kg BB), pewarnaan aematoksilin eosin (HE), perbesaran 400×	40
Gambar 4.6	Gambaran histopatologi hati mencit (<i>Mus musculus</i>) pada kelompok perlakuan P2 (dosis 1,5 mg/kg BB), pewarnaan aematoksilin eosin (HE), perbesaran 400×.....	41
Gambar 4.7	Gambaran histopatologi hati mencit (<i>Mus musculus</i>) pada kelompok P3.....	42
Gambar 4.8	Grafik Rata-rata Jumlah Sel Histopatologi Hati.....	43
Gambar 4.9	Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (<i>Mus musculus</i>) (Pewarnaan Aematoksilin eosin, Perbesaran 400×)	45
Gambar 4.10	Gambaran histopatologi ginjal kelompok kontrol negatif (K-)	49
Gambar 4.11	Gambaran histopatologi ginjal kelompok kontrol positif (K+).....	50
Gambar 4.12	Gambaran histopatologi ginjal kelompok perlakuan P1	51
Gambar 4.13	Gambaran histopatologi ginjal kelompok perlakuan P2	52
Gambar 4.14	Gambaran histopatologi ginjal kelompok perlakuan P3	53
Gambar 4.15	Grafik Rata-rata Jumlah Sel Histopatologi Ginjal.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Perhitungan Dosis.....	66
Lampiran 2.	Berat Badan Hewan Uji.....	68
Lampiran 3.	Dokumentasi Penelitian.....	70
Lampiran 4.	Gambaran Pembanding Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	74
Lampiran 5.	Gambaran Pembanding Histopatologi Ginjal Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	75

DAFTAR PUSTAKA

- Andini, A., Prayekti, E., Triasmoro, F., & Kamaliyah, I. N. (2021). Pengaruh penggunaan jenis pelarut dalam uji sitotoksitas metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) pada *wound dressing* kolagen-kitosan. *al-Kimiya*, 8(1), 15–20.
- Alfathany, L. I. (2021). Ekstrak etanol daun sirih *Piper betle* sebagai antikanker. *JHTM Journal of Holistic and Traditional Medicine*, 6(2).
- Aydos, L. R., Amaral, L. A., Souza, R. S., Jacobowski, A. C., Santos, E. F., & Macedo, M. L. R. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in C57BL/6 models. *Nutrients*, 11(12), 3067. <https://doi.org/10.3390/nu11123067>
- Ayunda, R. D., & Malita, S. (2024). Pemanfaatan senyawa flavonoid sebagai antioksidan pada penderita hiperkolesterolemia: Studi literatur. *Jurnal Kedokteran Unram*, 13(3), 177–187.
- Brenner, B. M., & Rector, F. C. (2020). *The kidney* (11th ed.). Elsevier.
- Chen, X. (2021). Renal response to herbal extract exposure in metabolic disease models. *Journal of Toxicology*, 15(2), 101–109.
- Das, S., Parida, R., Sandeep, I. S., Nayak, S., & Mohanty, S. (2016). Biochemical characterization and antioxidant activity of *Piper betle* L. *Industrial Crops and Products*, 87, 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.04.041>
- Djamaluddin, M. I., Suryanto, R. D., Salsabila, S., Aziz, C. S. F., & Setyowati, L. A. (2024). Studi *in silico* senyawa bioaktif daun sirih (*Piper betle* L.) sebagai antikolesterol pada reseptor HMG-CoA reduktase. *Jurnal Farmaka*, 22(1), 1–12.
- Dwivedi, V., Tripathi, S., & Mishra, S. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Piper betle* L. leaf extracts. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 25, 101595. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101595>
- Frazier, K. S., Seely, J. C., Hard, G. C., et al. (2022). Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system. *Toxicologic Pathology*, 50(1), 5–94.
- Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 24(7), 908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- Gibson-Corley, K. N., Olivier, A. K., & Meyerholz, D. K. (2016). Principles for valid histopathologic scoring in research. *Veterinary Pathology*, 53(6), 1107–1115. <https://doi.org/10.1177/0300985813485099>
- Gunawan, Y. E., Priyadi, M., Citrariana, S., Saputra, R. R., Decenly, Fauziah, A. R., Febrianto, Y., & Suprayogi, T. (2024). Gambaran histopatologi hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*) setelah pemberian ekstrak daun bajakah kalalawit (*Uncaria gambir* Roxb.). *Jurnal Pharmascience*, 11(2), 227–238.
- Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Hasan, R. (2019). Oxidative stress and renal tubular injury. *Biomedical Reports*, 11(4), 215–223.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2020). *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy* (3rd ed.). Elsevier.
- Irnidayanti, Y., Fatona, D., & Rizkawati, V. (2023). Histological changes in liver and kidney of male mice by age after exposure to aluminum chloride.

- Toxicology and Industrial Health*, 39(8), 441–450.<https://doi.org/10.1177/07482337231180955>
- Jaeschke, H., Williams, C. D., & McGill, M. R. (2019). Liver injury: Mechanisms and biomarkers. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59, 89–109.<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021336>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Laporan nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kim, J. H. (2020). Herbal toxicity and renal adaptation mechanisms. *Toxicology Research*, 36(3), 189–198.
- Klaassen, C. D. (2018). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*(9th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*(10th ed.). Elsevier.
- Lee, Y., Han, C. Y., Bae, M., Park, Y. K., & Lee, J. Y. (2019). Egg phospholipids exert an inhibitory effect on intestinal cholesterol absorption in mice. *Nutritional Research and Practice*, 13(4), 295–301.<https://doi.org/10.4162/nrp.2019.13.4.295>
- Lestari, D. (2022). Oxidative injury in hepatocytes induced by plant bioactives. *Journal of Herbal Medicine*, 29, 100–108.
- Li, Y. (2021). Dual role of flavonoids under metabolic stress. *Phytomedicine*, 85, 153–160.
- Ma, X. (2022). Oxidative stress mechanisms in hypercholesterolemia. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 220–231.
- Mahmudah, R., Himaniarwati, & Imran, S. A. A. (2024). Standarisasi dan uji aktivitas antikolesterol ekstrak etanol daun labu kuning (*Cucurbita moschata* Duch.). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 111–121.
- Mardones, J. I., Dorantes-Aranda, J. J., Lee Chang, K. J., Guzmán, L., & Hallegraef, G. M. (2020). *Karenia selliformis*: Bloom dynamics, toxicity and characterization of a harmful dinoflagellate. *Harmful Algae*, 98, 101892.<https://doi.org/10.1016/j.hal.2020.101892>
- Mescher, A. L. (2021). *Junqueira's basic histology: Text and atlas*(16th ed.). McGraw-Hill.
- Netter, F. H. (2019). *Atlas of human anatomy*(7th ed.). Elsevier.<https://books.google.co.id/books?id=6bZEDwAAQBAJ>
- Nugroho, T. R., & Setyawati, R. (2023). Uji organoleptik *choux pastedengan* penambahan bubuk dan ekstrak bayam merah. *Jurnal Sains Terapan*, 9(1), 38–44.
- OECD. (2018). *Test No. 407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents*. OECD Publishing.<https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>
- Park, S. Y. (2020). Drug and herbal-induced nephrotoxicity. *Kidney Research and Clinical Practice*, 39(2), 123–131.
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., et al. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, 18(7), e3000410.<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
- Posadzki, P., Watson, L., & Ernst, E. (2019). Herb–drug interactions: An overview of systematic reviews. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(1), 37–45.<https://doi.org/10.1111/bcp.13705>

- Purwandari, R., Lestari, F., & Sari, M. (2018). Metode ekstraksi dan karakterisasi senyawa aktif tanaman obat. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), 85–92.
- Putri, A. R. (2021). Renal histopathological changes in metabolic disorder models. *Jurnal Kedokteran Hewan*, 15(1), 55–63.
- Pratiwi, Y., Azis, A. A. H., & Febiola. (2024). Uji toksisitas ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L. *folium*) dari Kabupaten Wajo terhadap larva (*Artemia salina* L.) dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test*. *Jurnal Farmasi Pelamonia*, 4(2), 78–84.
- Rahman, M. (2019). Mitochondrial dysfunction in metabolic liver disease. *Clinical Biochemistry*, 68, 1–8.
- Ramdhani, M. N., Firdaus, A., & Umami, M. (2025). Analisis senyawa fitokimia dan tren penelitian pada daun sirih hijau (*Piper betle* L.): Pendekatan eksperimental dan bibliometrik. *Bioed: Jurnal Pendidikan Biologi*, 13(2), 108–127.
- Robbins, S. L., & Cotran, R. S. (2021). *Pathologic basis of disease* (10th ed.). Elsevier.
- Rosyida, T., Budiani, D. R., Hakim, F. A., & Pesik, R. N. (2022). Efek pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* terhadap kadar kreatinin dan gambaran histopatologi ginjal tikus putih hiperkolesterolemia. *Malahayati Nursing Journal*, 4(10), 2620–2629.
- Rukmini, A. (2020). *Skrining fitokimia dan identifikasi senyawa metabolit sekunder tanaman obat*. Deepublish.
- Sadiyah, H. H., Cahyadi, A. I., & Windria, S. (2022). Kajian daun sirih hijau (*Piper betle* L.) sebagai antibakteri. *Jurnal Sain Veteriner*, 40(2), 128.
- Sánchez-Navarro, A., et al. (2021). Early triggers of moderately high-fat diet-induced kidney damage. *Physiological Reports*, 9(14), e14937. <https://doi.org/10.14814/phy2.14937>
- Sari, N. (2022). Cellular adaptation in herbal toxicity studies. *Journal of Experimental Biology*, 225(5), 1–9.
- Sarkar, A., Sen, D., Sharma, A., Muttineni, R. K., & Debnath, S. (2021). Structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation to identify potential SARS-CoV-2 spike receptor inhibitors from natural compound database. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 55(5), 441–449. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02441-w>
- Sharma, A., Kumar, R., Kumar, R., & Aggarwal, S. (2019). Phytochemical composition, biological activities and therapeutic potential of *Piper betle* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 239, 111884. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111884>
- Sun, Y., et al. (2020). High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cell Death & Disease*, 11(10), 914. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03122-4>
- Suvarna, S. K., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2019). *Bancrofts theory and practice of histological techniques* (7th ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00143-5>
- Teschke, R., & Frenzel, C. (2019). Herbal hepatotoxicity: Challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World Journal of Gastroenterology*, 25(19), 2304–2324.
- Thomson, S. C., & Vallon, V. (2018). Renal effects of incretin-based diabetes

- therapies: Pre-clinical predictions and clinical trial outcomes. *Current Diabetes Reports*, 18(5), 28.<https://doi.org/10.1007/s11892-018-0991-7>
- Travlos, G. S. (2019). Toxicologic pathology of the kidney. *Toxicologic Pathology*, 47(3), 287–302.
- Utomo, Y., Hidayat, A., Dafip, M., & Sasi, F. A. (2012). Studi histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi pemanis buatan. *Jurnal MIPA*, 35(2), 122–129.
- Wang, X., Chen, Y., Gao, Y., et al. (2021). Predicting gastric cancer outcome from resected lymph node histopathology images using deep learning. *Nature Communications*, 12, 1637.<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21674-7>
- World Health Organization. (2019). *Noncommunicable diseases country profiles 2018/2019*. WHO.<https://www.who.int/publications/i/item/9789241514620>
- Zhang, L. (2020). Dose–response relationship in herbal toxicity. *Toxicology Letters*, 328, 12–20.
- Zhang, X., Yang, J., Guo, Y., Ye, H., Yu, C., Xu, C., & Zhou, L. (2020). High-fat diet-induced renal injury is associated with mitochondrial dysfunction and oxidative stress in mice. *Cell Death & Disease*, 11(11), 1–13.<https://doi.org/10.1038/s41419-020-03122-4>
- Zulfah, M., Amananti, W., dan Santoso, J. 2021. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) dan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*). *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 10(1).

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis

A. Dosis simvastatin

Pemberian dosis simvastatin yang digunakan merupakan hasil konversi dosis dari manusia pada mencit. Berat simvastatin pada manusia 10 mg untuk manusia dengan asumsi berat rata-rata orang Indonesia 50 kg, maka dosis konversi manusia ke mencit adalah:

$$\begin{aligned} &= 0,0026 \times 50 \text{ kg} \times 10 \text{ mg} \\ &= 0,0026 \text{ mg}/20 \text{ g BB mencit atau } 0,093 \text{ mg}/10 \text{ g } 0,1 \text{ mL pelarut} \end{aligned}$$

a) Larutan Stok

$$\begin{aligned} m1.v1 &= m2.v2 \\ v1 &= \frac{m2.v2}{m1} \\ &= \frac{0,2 \text{ mg}}{\text{mL}} \times 20 \text{ mL } 1 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \\ &= 4 \text{ mL} + 19,6 \text{ mL aquades (konsentrasi } 0,2 \text{ mg/mL)} \end{aligned}$$

b) Larutan Kerja

$$\begin{aligned} m1.v1 &= m2.v2 \\ 0,1 \text{ mL } v1 &= \frac{m2.v2}{m1} \\ &= 0,093 \text{ mg/mL} \times 20 \text{ mL } 0,2 \text{ mg/mL} \\ &= 9,3 \text{ mL} + 10,7 \text{ mL aquades} \end{aligned}$$

Pemberian 0,1 mL simvastatin pada mencit sesuai dengan berat badan mencit.

B. Volume Pemberian Dosis Ekstrak Sirih Hijau

Adapun perhitungan dosis ekstrak sirih hijau yang diberikan terhadap mencit jantan sebagai berikut :

- 1) 5 lembar daun sirih hijau kering rata-rata : 4,1 gr
- 2) Berat daun sirih yang diekstrak : 200 gr

3) Hasil ekstrak etanol daun sirih hijau : 57,8 gr

5 lembar daun sirih setara dengan: $= 4.1 \text{ gram} \times \frac{57,8 \text{ gr}}{200 \text{ gram}} = 1,185 \text{ gr}$ (dosis manusia)

Konversi dosis ke mencit $= 0,0026 \times 1,185 \text{ gr} = 0,003 \text{ gr} = 3 \text{ mg/20gr BB}$
 $= 1,5 \text{ mg/10 gr BB}$

Dosis yang digunakan = 0,75/20 gr BB, 1,5 mg/20 gr BB, dan 3 mg/20gr BB

Lampiran 2. Berat Badan Hewan Uji

Hewan Uji	Berat Badan Mencit (gr) selama 20 Hari												
	0	Rata-rata	Hari Ke-1	Hari Ke-2	Hari Ke-3	Hari Ke-4	Hari Ke-5	Hari Ke-6	Hari Ke-7	Hari Ke-8	Hari Ke-9	Hari Ke-10	Rata-rata
K-	22	22,4	22	22	23	24	25	26	27	28	27	27	29
	24		24	24	24	25	25	26	27	29	28	29	
	21		22	21	23	24	25	25	26	27	28	30	
	22		23	24	24	23	25	26	26	27	27	27	
	23		23	24	24	25	26	26	27	28	30	32	
K+	21	21,8	22	22	23	23	25	25	25	25	26	26	29,4
	22		22	22	23	24	25	27	27	28	28	30	
	22		23	23	24	25	26	27	27	29	30	32	
	23		23	23	23	24	25	26	27	27	27	28	
	21		21	24	24	24	25	25	27	28	29	31	
P1	26	24,4	27	28	27	28	28	28	28	27	27	26	31
	25		26	25	26	28	28	30	32	32	35	35	
	21		22	23	25	27	27	29	30	30	30	32	
	27		27	27	28	28	28	30	30	30	31	32	
	23		24	25	25	25	24	26	27	28	28	30	
P2	25	24,8	24	25	27	27	27	28	29	30	30	32	31
	24		24	24	25	27	28	29	30	32	32	34	
	23		22	23	23	24	25	25	28	28	29	29	
	27		28	28	29	30	30	33	34	34	35	35	
	25		26	26	25	26	27	26	26	25	25	25	
P3	24	25,4	25	25	26	26	27	29	30	30	32	34	35,2
	25		24	25	25	27	29	30	30	30	31	33	
	25		27	28	29	29	30	32	32	32	33	35	
	29		29	29	30	31	31	33	34	34	35	36	
	24		25	27	29	29	30	32	34	34	36	38	

Hewan Uji	Berat Badan Mencit (gr) selama 20 Hari										
	Hari Ke-11	Hari Ke-12	Hari Ke-13	Hari Ke-14	Hari Ke-15	Hari Ke-16	Hari Ke-17	Hari Ke-18	Hari Ke-19	Hari Ke-20	Rata-rata
K-	27	28	28	29	30	30	31	34	34	34	31,6
	29	29	29	30	30	30	30	31	31	31	
	31	30	31	31	31	31	30	30	30	29	
	28	28	28	28	29	29	29	29	30	30	
	32	32	32	33	32	34	34	32	33	34	
K+	26	26	25	26	26	26	27	27	27	27	30,6
	30	30	29	29	30	30	31	31	32	32	
	32	32	32	32	31	32	32	31	32	33	
	27	28	28	28	28	29	29	29	28	28	
	31	31	31	31	32	32	33	33	33	33	
P1	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	32
	35	35	36	36	38	38	38	37	38	38	
	32	33	33	34	35	35	34	35	35	35	
	33	32	32	32	31	31	30	30	30	30	
	30	30	31	30	30	30	31	31	31	31	
P2	31	31	32	31	30	30	30	30	31	31	34
	35	34	34	35	35	35	36	37	37	38	
	29	29	29	30	30	30	32	32	33	33	
	35	34	35	35	35	36	36	36	36	36	
	25	26	26	27	28	29	29	30	30	32	
P3	34	34	33	34	33	33	32	30	29	28	33,4
	32	32	33	33	32	33	31	31	31	31	
	35	35	34	34	33	32	32	31	31	31	
	36	37	37	37	38	37	37	36	36	36	
	38	38	38	39	39	39	40	40	41	41	

Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian

A. Pembuatan Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle*. L)



Gambar 1.



Gambar 2.



Gambar 3.



Gambar 4.



Gambar 5.



Gambar 6.

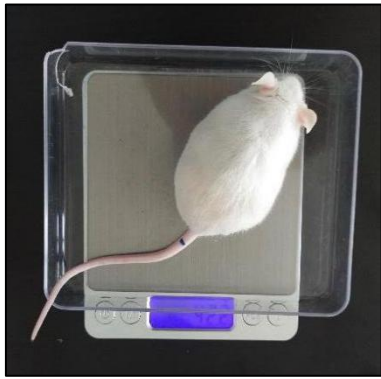


Gambar 7.



Gambar 8.





Gambar 1. Penimbangan Hewan



Gambar 2. Pemberian Pakan Lemak

B. Proses Penelitian



Gambar 3. Pemberian Ekstrak Daun Sirih Hijau



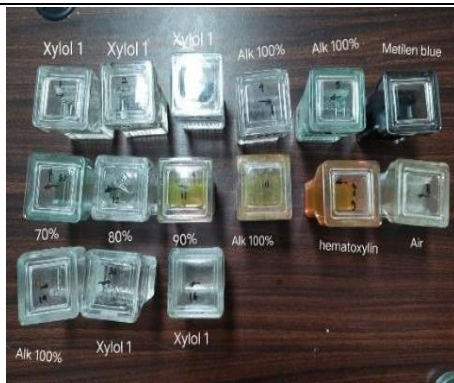
Gambar 4. Pembedahan dan Pengambilan Organ Ginjal dan Hati



Gambar 5. Fiksasi Organ Ginjal dan Hati



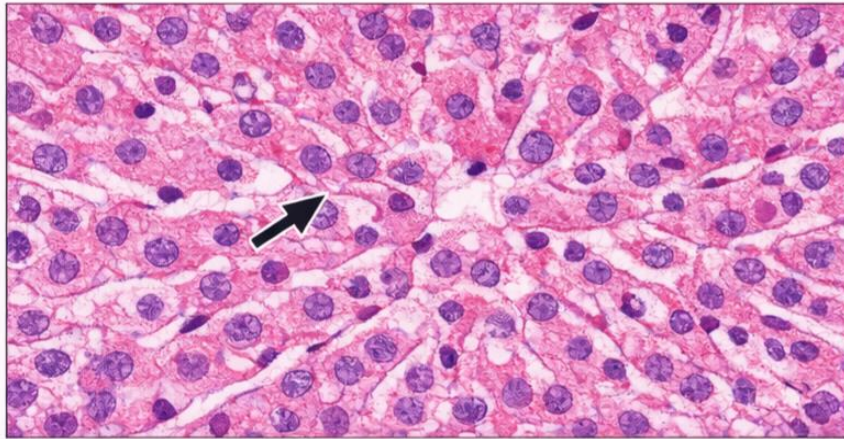
Gambar 6. Pemotongan Blok Paraffin Organ Ginjal dan Hati



Gambar 7. Pewarnaan Preparat

Lampiran 5. Gambaran Pembeding Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*)

A. Hati Normal (Kontrol Literatur)

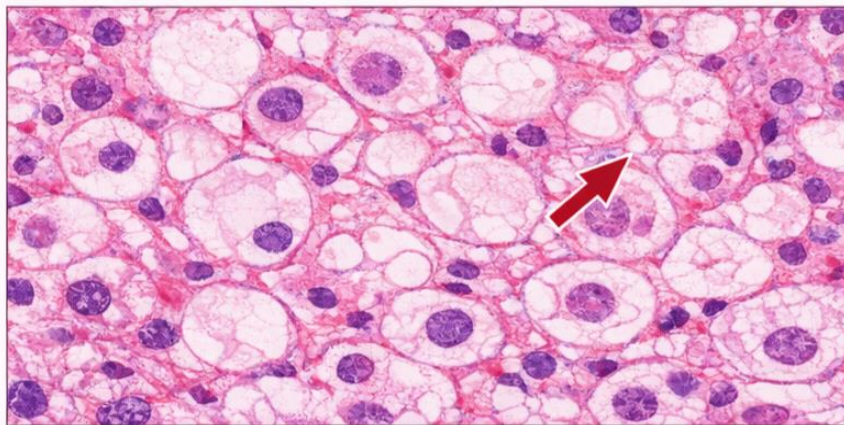


Arsitektur lobulus hati tampak terjaga dengan susunan hepatosit yang teratur. Inti sel berbentuk bulat, kromatin tersebar merata, dan sitoplasma homogen. Sinusoid tampak normal tanpa pelebaran.

Panah hitam menunjukkan hepatosit normal dengan inti sel utuh.

Sumber: Mescher (2021); Robbins & Cotran, 2021).

B. Degenerasi Hidropik Hepatosit (Literatur Pembeding)

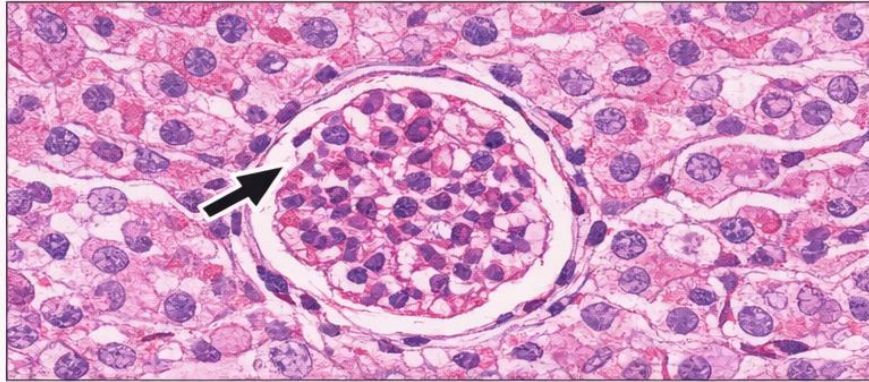


Terlihat pembengkakan sel hepatosit akibat akumulasi cairan intraseluler. Sitoplasma tampak lebih pucat dan batas sel mulai kabur, namun membran sel masih utuh. Panah merah menunjukkan hepatosit dengan degenerasi hidropik (perubahan reversibel).

Sumber: Travlos (2019), Kumar et al. (2020).

Lampiran 5. Gambaran Pembandingan Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*)

A. Ginjal Normal (Kontrol Literatur)

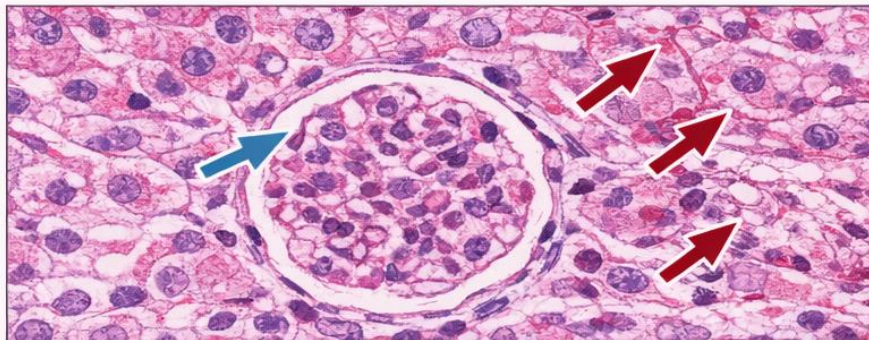


Struktur histologis ginjal tampak teratur. Glomerulus utuh dengan kapiler lengkap, serta sel epitel tubulus terlihat memiliki inti bulat dan kromatin homogen tanpa tanda kerusakan degeneratif atau nekrotik.

Panah hitam menunjukkan glomerulus normal,
Panah biru menunjukkan sel epitel tubulus normal.

Sumber: Mescher (2021); Hard et al. (2021).

B. Nekrosis Sel Tubulus Ginjal (Literatur Pembandingan)



Terlihat nekrosis sel tubulus ginjal ditandai perubahan inti sel berupa piknosis (penyusutan inti), karioreksis (fragmentasi inti), dan kariolisis (hilangnya pewarnaan inti akibat degradasi DNA). Panah merah menunjukkan inti sel nekrotik.

Sumber: Kumar et al. (2020); Hard et al. (2021).

Seluruh preparat diwarnai dengan Hematoksilin-Eosin (HE) dan diamati pada perbesaran 400x.