

Histopatologi Testis Tikus Penderita Diabetes Mellitus Pasca Pemberian Ekstrak Daun Kelor

(HISTOPATHOLOGICAL OF DIABETES MELLITUS WHITE RAT TESTICLE AFTER
GIVEN MORINGA LEAF EXTRACT)

Raodatul Jannah^{1*}, Ni Luh Eka Setiasih², Putu Suastika²

¹Dokter Hewan Praktek di Kabupaten Karumbu, Nusa Tenggara Barat.

²Laboratorium Histologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Denpasar, Bali.

*Email: datuljannah08@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi testis tikus putih galur wistar yang mengalami diabetes mellitus (DM). Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur wistar DM kemudian dibagi dalam 6 kelompok perlakuan dan 4 kali ulangan. Masing-masing kelompok P1 (ekstrak daun kelor (edk) 0 mg/kgBB Perlakuan 1), P2 (edk 100 mg/kgBB), P3 (edk 200 mg/kgBB), P4 (edk 300 mg/kgBB), P5 (edk 400 mg/kgBB), dan P6 (edk 500 mg/kgBB). Pada akhir penelitian semua tikus dikorbankan dan jaringan testis diambil untuk dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Variabel yang diamati meliputi degenasi melemak dan nekrosis. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak daun kelor dapat memperbaiki gambaran histopatologi testis tikus penderita diabetes mellitus. Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dosis 400 mg/kgBB memiliki gambaran histopatologi terbaik.

Kata kunci: diabetes melitus; daun kelor; testis; tikus putih

ABSTRACT

This study aimed to determine changes in testicular histopathological of the rat strain wistar diabetes mellitus experienced. This study used 24 white rats (*Rattus norvegicus*) strain Wistar which were divided into six groups: administration of *Moringa oleifera* leaves P1 (extract dose 0 mg/kg bw) , P2 (100 mg/kg bw) , P3 (200 mg/kg bw), P4 (300 mg/kg bw) , P5 (400 mg/kg bw) and P6 (500 mg/kg bw) . In the end of administration, the diabetic Wistar rats were sacrificed and their testes were taken to make the histopathological preparations using *haematoxylin* and *eosin* staining. The observed variables are fat degeneration and necrosis. The results show that moringa leaves can improve histopathology testis structure of diabetes mellitus white rats. Extract of Moringa leaves (*Moringa oleifera*) dose of 400 mg/kg body weight has the best effect repair damage to the histopathological testis.

Keywords: diabetes mellitus; *moringa oleifera* leaf; testis; white rats

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit yang melibatkan hormon endokrin pankreas, antara lain insulin dan glukagon. Manifestasi utamanya mencakup gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein yang pada gilirannya merangsang kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia tersebut akan berkembang menjadi DM dengan berbagai macam bentuk manifestasi komplikasi (Unger dan Foster, 1992). Diabetes mellitus pada hewan terjadi pada *pet animal* seperti anjing dan kucing, hal ini disebabkan oleh

pemberian pakan yang tinggi lemak maupun pemberian pakan melebihi kebutuhan tubuhnya. Faktor – faktor yang dapat memicu terjadinya diabetes pada hewan, antara lain umur, jenis kelamin, ras, dan lingkungan (Fall *et al.*, 2007).

Untuk menanggulangi hal tersebut membutuhkan bahan obat obatan alami yang mengandung antioksidan tinggi. Telah banyak dilakukan penelitian terdahulu mengenai obat obatan herbal yang digunakan sebagai obat penunjang. Ekstrak buah naga daging putih (*H. undanus*) memiliki kandungan senyawa

kimia flavonoid. Ekstrak etanol buah naga daging putih (*H. undatus*) 2% memiliki efek sebanding dengan glibenklamid sebagai penurun glukosa darah dan juga dapat meningkatkan kembali bobot badan tikus jantan yang menderita diabetes mellitus (Dharmayudha and Antara, 2013). Pada pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% (dosis 50 dan 100 mg/kg bb) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hewan percobaan yaitu tikus putih jantan (*Rattus novergicus*). Hal ini disebabkan jumlah flavonoid yang ada dalam dosis tersebut cukup untuk menghasilkan penurunan kadar glukosa darah sebanding dengan pemberian glibenklamid 0,02% (dosis 1ml/kg bb) (Yessy et al. 2014). Herbal buah merah juga mampu mengurangi memperbaiki kelainan histopatologi organ ginjal dan organ lain (Suastika, 2011).

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) termasuk dalam familia Moringaceae, dapat digunakan untuk pengobatan penurun tekanan darah tinggi, diare, diabetes melitus, dan penyakit jantung. Daun kelor telah dilaporkan menjadi sumber yang kaya β -karoten, protein, vitamin C, kalsium dan kalium, serta sebagai antioksidan alami, karena adanya berbagai jenis senyawa antioksidan seperti *asam askorbat*, *flavonoid*, *fenolat* dan *karotenoid* (Dillard dan Jerman, 2000; Siddhuraju dan Becker, 2003).

Studi menunjukkan bahwa berat testis, jumlah sperma, dan motilitas sperma berkurang secara signifikan akibat dari DM (Kanter et al., 2012; Seethalakshmi et al., 1987). Suyono (2005) berpendapat bahwa salah satu dampak yang ditimbulkan dari penyakit DM pada tahap kronik adalah berupa gangguan fungsi organ reproduksi jantan. Dalam organ reproduksi jantan, testis memiliki dua fungsi, yaitu sebagai tempat spermatogenesis dan produksi androgen. Ada beberapa faktor yang menyebabkan testis tidak bekerja sesuai fungsinya contohnya masuknya radikal bebas yang banyak kedalam tubuh. Radikal bebas menyebabkan penurunan fertilitas

pria, penurunan nafsu seksual, membahayakan motilitas sperma yang berakhir dengan tidak mampu membuahi sel telur (Agarwal et al., 2005). Stres oksidatif akan meningkatkan jumlah ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) yang dapat merusak membran sel, menjadi lipid peroksida atau malondialdehyde (MDA), bila berlanjut mengakibatkan kerusakan sistem membran sel dan kematian sel (Yasa et al., 2007).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki gambaran histopatologi testis tikus putih yang mengalami DM setelah diberikan ekstrak daun kelor dengan berbagai dosis.

METODE PENELITIAN

Materi Penelitian

Dua puluh empat ekor Tikus putih jantan, umur 3-4 bulan dengan berat badan 200-250 gram. dibagi menjadi 6 kelompok berdasarkan dosis pemberian yaitu kelompok P1 (diabetes kontrol, ekstrak daun kelor dosis 0 mg/kg bb/hari), kelompok P2 (ekstrak daun kelor dosis 100 mg/kg bb/hari), kelompok P3 (ekstrak daun kelor dosis P4 mg/kg bb/hari), kelompok P4 (ekstrak daun kelor dosis 300 mg/kg bb/hari), kelompok P5 (ekstrak daun kelor dosis 400 mg/kg bb/hari), dan kelompok P6 (ekstrak daun kelor dosis 500 mg/kg bb/hari) selama 5 minggu. Masing-masing kelompok menggunakan 4 ekor tikus putih jantan.

Ekstraksi daun kelor

Daun kelor dicuci bersih, dikering-anginkan dengan menempatkan daun kelor dalam suatu ruangan yang tidak terkena sinar matahari. Setelah mencapai berat konstan daun kelor dihaluskan menggunakan blender dan diayak sehingga diperoleh tepung daun kelor. Tepung daun kelor dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% selama 48 jam (2 hari). disaring dengan menggunakan kertas saring sehingga didapatkan maserat ekstrak daun kelor. Ekstrak ini kemudian akan dikeringkan dengan *rotary vacuum*

evaporator pada suhu 45°C sampai seluruh pelarutnya menguap dan disimpan dalam refrigerator dengan suhu 10°C.

Masing-masing perlakuan diberi ekstrak daun kelor dengan cara per-oral menggunakan sonde lambung. Pada minggu ke 5 pemberian ekstrak dihentikan. Tikus kemudian dikorbankan dan dinekropsi untuk diambil organ testisnya dan dimasukkan kedalam wadah yang berisi larutan Netral Buffer Formalin 10%.

Pembuatan preparat histopatologi

Dilakukan dengan cara, organ testis difiksasi menggunakan Netral Buffer Formalin 10%, kemudian jaringan dipotong dan dimasukkan kedalam *tissue cassette*. Selanjutnya dilakukan dehidrasi secara berturut-turut menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat masing-masing 70%, 80%, 90%, Etanol I, dan Etanol II secara berurutan dalam toples selama 2 jam. Selanjutnya ialah clearing dimana jaringan dibersihkan menggunakan xylol kemudian dicetak menggunakan blok paraffin sehingga sediaan tercetak dalam blok dan disimpan dalam lemari es selama 24 jam. Setelah itu blok yang berisi jaringan tersebut dipotong menggunakan mikrotom setebal 4-5 µm. Hasil potongan diapungkan dalam air hangat yang bersuhu 60°C selama 24 jam untuk merenggangkan agar jaringan tidak terlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan dalam gelas objek dan diwarnai dengan Hematoxylin dan Eosin (HE). Selanjutnya diperiksa dibawah mikroskop.

Pemeriksaan Histopatologi

Pengamatan histopatologi jaringan testis dilakukan dengan cara membandingkan kelompok perlakuan, dengan perubahan yang diamati adanya degenerasi melemak (vakuolisasi), dan nekrosis. Untuk mendapatkan data kuantitatif, dilakukan skoring pada setiap pengamatan yaitu ada tidaknya perubahan yang ditemukan pada pemeriksaan preparat. Skoring histopatologi untuk degenerasi melemak yaitu: 0. degenerasi melemak tidak ada; 1.

degenerasi melemak lokal; 2. degenerasi melemak multifokal; 3. degenerasi melemak difusa. Skoring histopatologi untuk nekrosis yaitu: 0. Nekrosis tidak ada; 1. Nekrosis lokal; 2. Nekrosis multifokal; 3. nekrosis difusa.

Analisis Data

Penelitian ini dianalisis secara non-parametrik Kruskal-Wallis dan jika hasil uji tersebut signifikan akan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil pemeriksaan berupa skoring, data perubahan yang ditemukan dianalisis dan disajikan secara deskriptif (Sampurna dan Nindia 2008).

HASIL DAN PEMBAHASAN

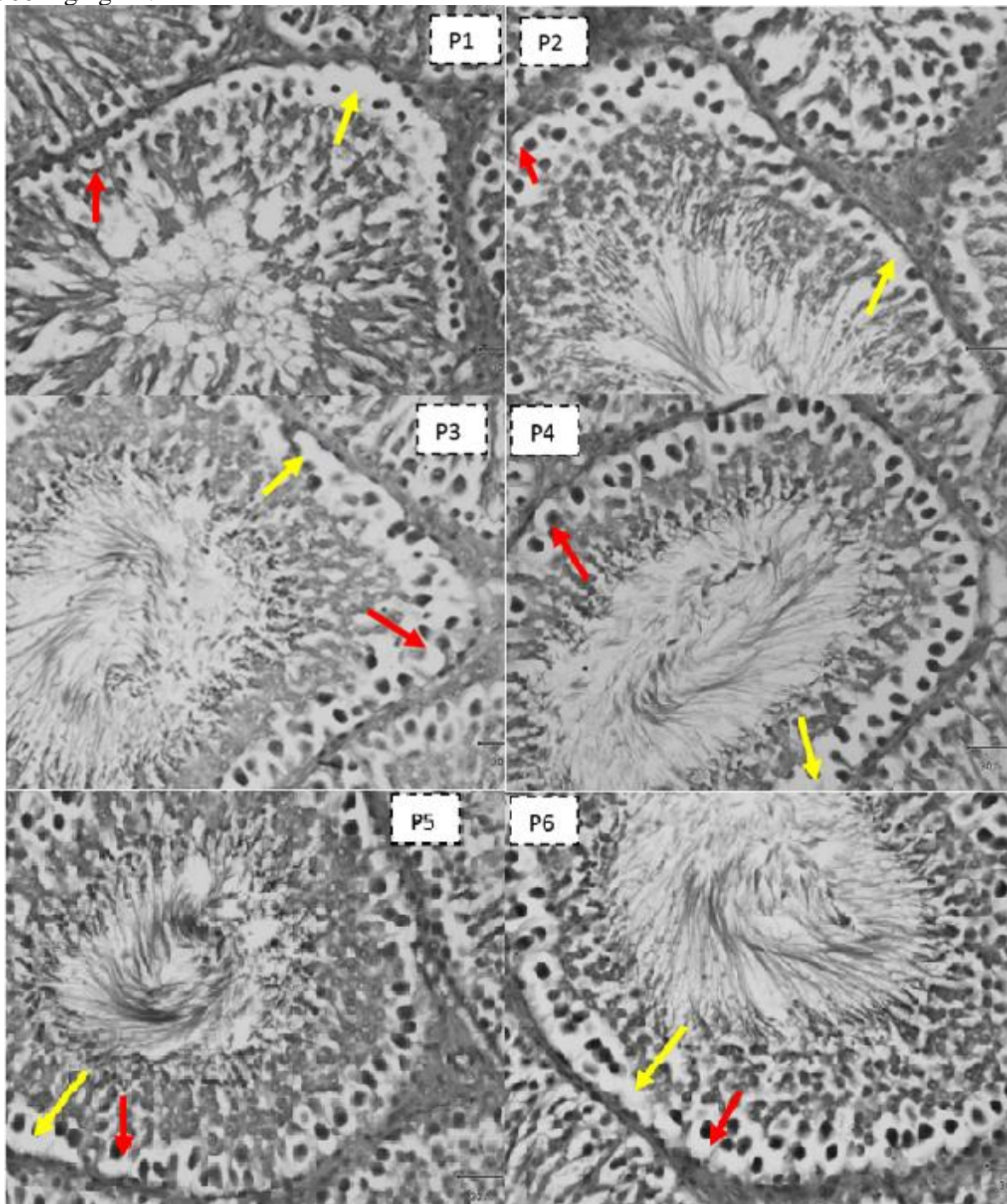
Hasil pemeriksaan histopatologi testis tikus wistar putih DM yang diberikan ekstrak daun kelor ditemukan adanya perbaikan pada gambaran mikroskopis, yang diukur dari jumlah berkurangnya nekrosis dan degenerasi melemak pada organ testis (Gambar 1).

Tabel 1. Data Hasil Pengamatan Mikroskopis Histopatologi Testis

Perubahan Histopatologi	Perlakuan	Rerata
Degenerasi melemak	P1	2,35 ^a
	P2	1,95 ^a
	P3	1,75 ^b
	P4	1,27 ^{cd}
	P5	1,0 ^d
	P6	1,3 ^c
Nekrosis	P1	2,35 ^a
	P2	2,15 ^a
	P3	1,85 ^b
	P4	1,47 ^c
	P5	1,05 ^d
	P6	1,2 ^c

Ket: P1. kontrol positif (ekstrak daun kelor 0 mg/kgBB); P2. diberi ekstrak daun kelor 100 mg/kgBB; P3. diberi ekstrak daun kelor 200 mg/kgBB; P4. diberi ekstrak daun kelor 300 mg/kgBB; P5. diberi ekstrak daun kelor

400 mg/kgBB; P6. diberi ekstrak daun kelor
500 mg/kgBB.



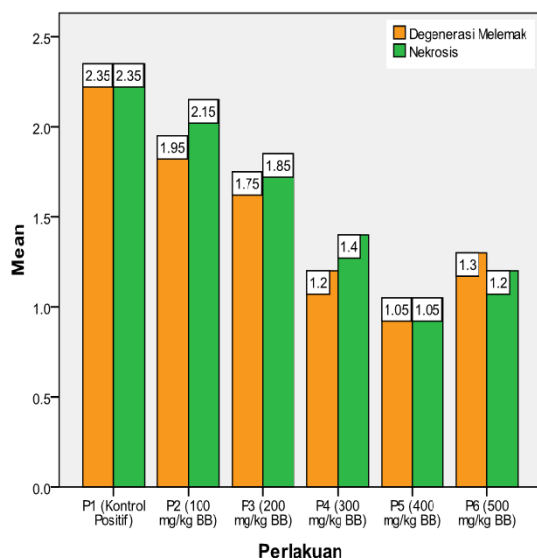
Gambar 1 Gambaran Histopatologi Testis Tikus Wistar Diabetes Melitus setelah Pemberian Ekstrak Daun Kelor. (HE, 400x).

Keterangan: P1. Kelompok 1 (ekstrak dosis 0 mg/kgbb), P2. Kelompok 2 (ekstrak dosis 100 mg/kgbb), P3. Kelompok 3 (ekstrak dosis 200 mg/kgbb), P4. Kelompok 4 (ekstrak dosis 300 mg/kgbb), P5. Kelompok 5 (ekstrak dosis 400 mg/kgbb), P6. Kelompok 6 (ekstrak dosis 500 mg/kgbb). Tanda panah merah: degenerasi melembak, panah kuning: nekrosis.

Hasil analisis uji dari degenerasi melembak menunjukkan $P < 0,05$ dan nekrosis menunjukkan $P < 0,05$. Hal tersebut

menandakan pemberian ekstrak daun kelor berpengaruh nyata terhadap perbaikan struktur histopatologi testis tikus putih

galur wistar berupa penurunan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis. Hasil pemeriksaan histopatologi testis tikus putih DM pasca pemberian ekstrak daun kelor menunjukkan adanya perubahan ke arah perbaikan organ. dosis paling kecil yaitu 100 mg/kgbb sampai dosis 400 mg/kgbb ditemukan perbaikan gambaran histopatologi testis yang dilihat dari berkurangnya jumlah degenerasi melemak dan nekrosis pada organ tersebut.



Gambar 2. Grafik Degenerasi Melemak dan Nekrosis pada Masing-masing Perlakuan

Degenerasi melemak merupakan akumulasi droplet lemak berbutir (vakuola) yang terjadi di dalam sitoplasma sel. Degenerasi melemak disebabkan oleh substansi zat toksik, defisiensi nutrisi, dan substansi lipotrofik, serta diet lemak tinggi. Nekrosis merupakan kematian sel jaringan akibat jejas saat individu masih hidup. Secara mikroskopik terjadi perubahan intinya yaitu hilangnya gambaran khromatin, inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti tampak lebih padat, warnanya gelap (piknosis), inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis), inti tidak lagi mengambil banyak warna sehingga pucat/tidak nyata (kariolisis) (Berata *et al.*, 2011).

Hasil penelitian dan pengamatan histopatologi testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol postif diabetes mellitus (P1) memperlihatkan

adanya perubahan morfologi sel testis, adanya degenerasi melemak pada sel sertoli beserta sel spermatogonium, adanya nekrosis pada sel-sel pembentuk spermatozoa ditandai dengan berkurangnya sel sertoli dan spermatogonium. Pada kelompok kontrol postif diabetes mellitus (P1) keparahan degenerasi melemak dan nekrosis pada sel sertoli dan spermatogonium masuk dalam kategori difusa. Lumen-lumen tubulus seminiferus kosong dengan spermatozoa. Hal ini menunjukkan adanya gangguan pada proses spermatozoa. Berkurangnya ukuran sel disebabkan oleh berkurangnya jumlah sitoplasma dan jumlah organel sitoplasma serta biasanya terkait dengan penurunan metabolisme. Pengurangan jumlah sel disebabkan oleh ketidak seimbangan proliferasi dan kematian sel dalam jangka waktu lama (Chandrasoma, 2005).

Pengamatan pada kelompok P2 (100 mg/kgbb) menunjukkan tidak terjadi perbaikan yang nyata dibandingkan dengan kelompok P1. Sel sertoli dan spermatogonium pada tubulus seminiferus terlihat mengalami degenerasi melemak dan nekrosis yang masih bersifat difusa. Pada kelompok P3 (200 mg/kgbb) memberikan pengaruh perbaikan terhadap testis, terbukti kerusakan terlihat sedikit berkurang daripada perlakuan P2, dan P1. Degenerasi melemak dan nekrosis pada kelompok perlakuan P3 bersifat multifokal. Hasil pengamatan pada kelompok P4 (300 mg/kgbb) memperlihatkan adanya perbaikan yang nyata dibandingkan dengan P3, P2, dan P1. Degenerasi melemak dan nekrosis pada kelompok perlakuan P4 bersifat multifokal dan memandakan ekstrak daun kelor berpengaruh memperbaiki gambaran histologi terhadap organ testis yang terkena diabetes mellitus.

Pada kelompok perlakuan P5 (400 mg/kgbb) memperlihatkan penurunan kerusakan yang signifikan berupa sel sertoli dan spermatogonium terlihat lebih rapat dan kerusakan berupa degenerasi dan nekrosis jarang ditemukan. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak daun kelor

dengan dosis 400 mg/kgBB bekerja dengan baik dan kerusakan bersifat fokal. Sebaliknya terjadi pada kelompok perlakuan P6 (500 mg/kgbb) menunjukkan gambaran histopatologi mengalami kerusakan yang bersifat fokal, meskipun tidak separah kelompok kontrol tetapi menunjukkan gambaran yang mirip kelompok perlakuan P4. Kerusakan struktur testis pada kelompok P6 disebabkan karena kandungan antioksidan yang berlebih pada pemberian dosis ekstrak etanol daun kelor yang menyebabkannya menjadi prooksidan. Antioksidan umumnya menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Sebaliknya jika jumlah antioksidan tidak seimbang di dalam tubuh, akan menimbulkan kerusakan pada beberapa struktur organ dalam tubuh (Halliwell dan Gutteridge, 2007). Berdasarkan pengamatan mikroskopis testis pada seluruh kelompok perlakuan, dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak daun kelor terbaik yang mampu menurunkan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis pada testis adalah 400 mg/kgbb.

Pemberian ekstrak daun kelor pada tikus DM dapat memperbaiki gambaran histologi testis. Daun kelor mengandung berbagai zat kimia yang bermanfaat. Kandungan fitokimia dalam kelor seperti tannin, steroid, triterpenoid, flavonoid, saponin, antarquinon, dan alkaloid. Komponen atau zat-zat tersebut merupakan antioksidan (Kasolo *et al.*, 2010). Efek antidiabetik yang ditimbulkan kelor diakibatkan oleh kandungan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas yang terakumulasi dalam tubuh penderita diabetes (Al-Malki dan El-Rabey, 2015). Kandungan fitokimia daun kelor yang berperan dalam mengatur kadar glukosa darah yaitu flavonoid, glukosinolat, dan asam fenol (Yassa dan Tohamy, 2014). Flavonoid yang terkandung dalam *M. oleifera* mampu bekerja sebagai insulin atau insulin-mimetik, yang akhirnya meminimalisir komplikasi diabetes.

Selain mengandung antioksidan, kelor juga mengandung adrogenik yang mampu meningkatkan konsentrasi hormon testosteron dalam serum. Adanya antioksidan dalam kelor memberikan perlindungan dari kerusakan membran mitokondria sel spermatozoa akibat dari radikal bebas, sehingga kualitas spermatozoa meningkat dan menurunnya jumlah abnormalitas pada spermatozoa pada organ testis (Lilibeth, 2010).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Ekstrak daun kelor dengan dosis 400 mg/kgBB dapat menurunkan degenerasi melemak dan nekrosis pada testis tikus putih galur Wistar penderita diabetes melitus

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam jangka waktu yang lebih lama. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membandingkan efek pemberian obat herbal (ekstrak daun kelor) dengan obat sintetik untuk penderita diabetes melitus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pihak Laboratorium Patologi Umum, Fakultas Kedokteran Hewan Unuversitas Udayana, Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Hewan Unuversitas Udayana dan Unit Layanan Laboratorium Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Udayana yang telah bersedia membantu dalam kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal A, Prabakaran S, Said T. 2005. Prevention of Oxidative Stress Injury to sperm. *J Adrol.* 26: 654-660.
- Al-Malki AL, El Rabey HA. 2015. The antidiabetic effect of low doses of *Moringa oleifera* lam: seeds on streptozotocin induced diabetes and

- diabetic nephropathy in male rats. *Biomed. Res. Int.* 2015: 1-13.
- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW. 2011. *Patologi Veteriner Umum*. Denpasar. Swasta Nulus.
- Dharmayudha AAGO, Antara MS. 2013. Identifikasi Golongan Senyawa Kimia dan Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih (*Hylocereus undatus*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Serta Bobot Badan Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan. *Bul. Vet. Udayana.* 5(1): 31-40.
- Dillard CJ, German JB. 2000. Review Phytochemicals: nutraceuticals and human health. *J. Sci. Food Agric.* 80: 1744-1746.
- Fall T, Hamlin HH, Hedhammar A, Kampe O, Egenvall A. 2007. Diabetes Mellitus in a Population of 180.000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. *J. Vet. Intern. Med.* 21: 1209-1216.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. 2007. *Free Radical in Biology and Medicine*. 4th Ed, Oxford University Press, New York. Pp. 19-633.
- Kasolo JN, Bimenya GS, Lonzy O, Ochieng J, Jasper W, Ogwal O. 2010. Phytochemicals and uses of moringa oleifera leaves in Ugandan rural communities. *J. Med. Plants Res.* 4(9): 753-757.
- Lilibeth A, Cajuday. 2010. Effects of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) on The Reproduction of Male Mice (*Mus musculus* L). *J. Med. Plants Res.* 4(12): 1115-1121.
- Sampurna IP, Nindhia TS. 2008. *Analisis Data Dengan SPSS: Dalam Rancangan Percobaan*. Udayana University Press. Denpasar.
- Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. *J. Urol.* 138: 190-194.
- Siddhuraju P, Becker K. 2003. Antioxidant properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.) leaves. *J. Agric. Food Chem.* 51: 2144-2150.
- Suastika, P. 2011. Efek Pemberian Buah Merah (*Pandanus concideus*) terhadap perubahan Histopatologik Ginjal dan Hati mencit Pasca Pemberian Paracetamol. *Bul. Vet. Udayana.* 3(1): 31-44.
- Suyono S. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* Jilid III, 4th Ed. Diabetes Mellitus di Indonesia; Suyodo, Setiyohadi, Alwi I, Simadibrata, Setiati (eds), Balai Penerbit Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta. Pp. 1852-1856.
- Unger RH, Foster DW. 1992. *Diabetes Mellitus*, In Wilson, J.D. dan Foster, D.W., Endocrinologi, 1255-1317, W.B Saunders Company, A Division of Harcourt Brace dan Company, London.
- Yassa HD, Tohamy AF. 2014. Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced *Diabetes mellitus* in adult rats. *Acta Histochemica.* 116(5): 844-854.
- Dewi YF, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. 2014. Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Di Induksi Aloksan. *Bul. Vet. Udayana.* 6(1): 73-79.