

**REVIEW: POTENSI DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*)  
SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA *Rheumatoid Arthritis***

**REVIEW: POTENTIAL OF RED BETEL LEAVES (*Piper crocatum*)  
AS ANTI-INFLAMMATORY IN *Rheumatoid Arthritis***

Novia Misnawati Aisyiah<sup>1</sup>, Khalish Arsy Al Khairy Siregar<sup>1</sup>, Paula Mariana Kustiawan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Jalan Ir. Juanda No 15, Samarinda, Indonesia, 75124

**Submitted:** 15-07-2021

**Revised:** 24-08-2021

**Accepted:** 19-11-2021

\*Corresponding author:  
pmk195@umkt.ac.id

**ABSTRAK**

Indonesia merupakan negara dengan tanah yang subur dan kaya akan jenis tumbuh-tumbuhan. Saat ini di masyarakat penggunaan tanaman obat sebagai pengobatan herbal telah meningkat. Masyarakat dengan usia lanjut sering mengalami penyakit Rheumatoid Arthritis, yaitu inflamasi pada lapisan sinovium sendi. Salah satu tumbuhan yang digunakan masyarakat adalah daun sirih merah (*Piper crocatum*). Namun informasi ilmiah terkait potensi sirih merah sebagai antiinflamasi pada penyakit Rheumatoid Arthritis masih belum banyak diketahui oleh masyarakat. Penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi potensi daun *P. crocatum* untuk mengatasi penyakit Rheumatoid Arthritis yang dapat digunakan sebagai media informasi mengenai terapi Rheumatoid Arthritis. Penelitian ini menggunakan metode narative review dari penelitian-penelitian sebelumnya yang dikumpulkan terkait topik tersebut yang kemudian dibahas secara sistematis. Dengan menggunakan kata kunci dalam pencarian *Piper crocatum*, aktivitas antiinflamasi, bioaktivitas sirih merah, senyawa sekunder dalam daun sirih merah, dan Rheumatoid Arthritis. Daun *P. crocatum* mengandung berbagai senyawa bioaktif. Flavonoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan primer dan antioksidan sekunder. Senyawa flavonoid seperti brazilien, brazilin, taxifolin, prosianidin yang terdapat pada sirih merah memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi pada penyakit rheumatoid arthritis. Brazilin merupakan salah satu senyawa flavonoid dari daun *P. crocatum* yang berpotensi sebagai antiinflamasi pada penyakit rheumatoid arthritis dengan meregulasi faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) untuk ekspresi TNF- $\alpha$  terhadap terjadinya inflamasi.

**Keywords:** antiinflamasi, brazilin, flavonoid, *Piper crocatum*, Rheumatoid Arthritis.

**ABSTRACT**

Indonesia is a country with fertile soil and rich in plant species. Currently in society the use of medicinal plants as herbal treatment has increased. Elderly people often experience Rheumatoid Arthritis, which is inflammation of the synovial lining of the joints. One of the plants used by the community is red betel leaf (*Piper crocatum*). However, scientific information related to the potential of red betel as an anti-inflammatory in Rheumatoid Arthritis is still not widely known by the public. This study was conducted to explore the potential of *P. crocatum* leaves to treat Rheumatoid Arthritis which can be used as references regarding Rheumatoid Arthritis therapy. This study uses a narrative review method from previous studies that were collected related to the topic which was then discussed systematically. By using keywords in the search for *Piper crocatum*, anti-inflammatory activity, red betel bioactivity, secondary compounds in red betel leaf, and Rheumatoid Arthritis. *P. crocatum* leaves contain various bioactive compounds. Flavonoids have activity as primary and secondary antioxidants. Flavonoid compounds such as brazilien, brazilin, taxifolin, procyanidin found in red betel have anti-inflammatory activity in rheumatoid arthritis. Brazilin is one of the flavonoid compounds from *P. crocatum* leaves that has the potential as an anti-inflammatory in rheumatoid arthritis by regulating the transcription factor nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) for TNF-expression against inflammation.

**Keywords:** antiinflammation, brazilin, flavonoid, *Piper crocatum*, Rheumatoid Arthritis.

## 1. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara dengan tanah yang berpotensi ditumbuhi berbagai jenis tumbuhan. Fungsi dari tumbuhan tersebut digunakan untuk tanaman hias, makanan dan TOGA (tanaman obat keluarga) (Rukmini et al., 2020; Wijaya, 2020). Namun, walaupun memiliki beragam tumbuhan masyarakat memiliki keterbatasan dalam pengetahuan mengenai khasiat tumbuhan yang berada disekitarnya, padahal bisa saja tumbuhan tersebut memiliki khasiat atau manfaat yang besar bagi kehidupan manusia (Pratiwi et al., 2017). Kemudian, saat ini penggunaan tanaman obat sebagai pengobatan herbal telah meningkat di masyarakat mengingat penggunaan obat konvensional memiliki efek samping yang tidak sedikit jika digunakan berulang secara terus-menerus (Fitriyani et al., 2011). Masyarakat berusia lanjut (> 50 tahun) sering mengalami penyakit Rheumatoid Arthritis (RA). Penyakit ini diketahui merupakan penyakit yang umumnya disebabkan oleh auto imun dengan simptom peradangan (inflamasi) di lapisan sinovium sendi dan menimbulkan kerusakan sendi disertai rasa sakit yang berkepanjangan, kehilangan fungsi dan kecacatan (Deligiannidou et al., 2021; Singh et al., 2012)

Inflamasi sendiri merupakan suatu respon perlindungan jika terdapat jaringan yang cedera yang diakibatkan adanya trauma fisik, intervensi bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologi (Setiawan et al., 2016). Salah satu tumbuhan yang digunakan masyarakat sebagai pengobatan herbal pada Rheumatoid Arthritis (RA) adalah sirih merah (*Piper crocatum*) dengan efek terapinya sebagai antiinflamasi (Ginting et al., 2021; Wilmana et al., 2012). Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa sirih merah mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid, saponin, terpenoid, isoprenoid, eugenol, cyanogenic dan non protein asam amino. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antikanker, antiobesitas, dan antiinflamasi (Alfarabi et al., 2010; Lister et al., 2020; Rosa et al., 2020). Namun informasi ilmiah terkait potensi sirih merah sebagai antiinflamasi pada penyakit Rheumatoid Arthritis (RA) masih sedikit dan umumnya belum banyak diketahui oleh masyarakat. Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi daun sirih merah (*Piper crocatum*) untuk mengatasi penyakit Rheumatoid Arthritis yang dapat digunakan sebagai media informasi mengenai terapi Rheumatoid Arthritis (Lister et al., 2020).

## 2. METODE

Penelitian ini menggunakan metode literature review dengan pendekatan kuantitatif, adapun cara yang digunakan dengan mengumpulkan artikel dan jurnal internasional maupun nasional dalam rentang waktu utama 10 tahun terakhir. Menggunakan platform *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect* dan Garuda dengan menggunakan kata kunci awal *Piper crocatum*, aktivitas antiinflamasi, bioaktivitas sirih merah, senyawa sekunder dalam daun sirih merah, dan *Rheumatoid Arthritis*

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Klasifikasi Taksonomi Daun Sirih Merah

Daun *P. crocatum* ini bervariasi dan dapat tumbuh di beberapa wilayah Indonesia. Pemanfaatannya beranekaragam, digunakan untuk tanaman hias, dikonsumsi sebagai sayuran, sebagai ramuan dalam prosesi upacara adat. Tanaman Piper diketahui memiliki sekitar 700 jenis, 1000 jenis, bahkan ada yang menyebutkan diantara 1400 – 2000 jenis Piper. Piper spp.

juga digunakan masyarakat sebagai ramuan pengobatan, salah satunya jenis *P. crocatum* (Putri, 2019). Berikut merupakan taksonomi atau kedudukan dari daun sirih merah dalam sistematika tumbuhan adalah:

Kingdom : Plantae  
Division : Magnoliophyta  
Class : Magnoliopsida  
Sub Class : Magnolidae  
Family : Piperales  
Stem : Piperaceae  
Genus : Piper  
Species : *Piper crocatum* Ruiz & Pav. (Parfati *et al.*, 2016)



**Gambar 1. Tumbuhan Sirih Merah (*Piper crocatum*) (Harismi, 2020)**

### **Deskripsi Tanaman**

Tanaman daun sirih merah (*Piper crocatum*) adalah jenis tumbuhan semak dicirikan memiliki batang bersulur, beruas dan jarak buku antara 5-10 cm disertai tumbuhnya bakal akar pada setiap buku. Daun sirih merah bertangkai bentuk ellips, acuminatus, sub acut pada basalnya dengan bagian atas yang meruncing, tepi rata, mengkilap tidak berbulu. Panjang daun antara 9-12 cm dan lebarnya 4-5 cm. Urat daun pinatus dari separuh bagian bawah. Daun bagian atas berwarna hijau tua dengan keperakan di bagian sekitar tulang daun, serta bagian bawahnya berwarna ungu. Apabila di potong atau di robek mengeluarkan lendir (berlendir), memiliki rasa yang pahit dengan bau kurang spesifik (Parfati *et al.*, 2016).

### **Penggunaan Daun Sirih Merah Secara Empiris**

Empiris memiliki arti bahwa data yang didapatkan berdasarkan hasil penelitian lapangan atau khasiat yang diketahui secara turun temurun. Di masyarakat sebagai pengobatan tradisional daun sirih merah digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit seperti hipertensi, penurunan kadar gula darah (kencing manis), ambeien, kosmetika, gangguan jantung, TBC pada tulang, keputihan, tumor, kanker, asam urat, hepatitis, maag, agen antibakteria, peradangan dan antiseptik (Fadlilah, 2015; Januarti *et al.*, 2019; Juliantina, 2009; Zuraidah, 2015)

### Kandungan Daun Sirih Merah

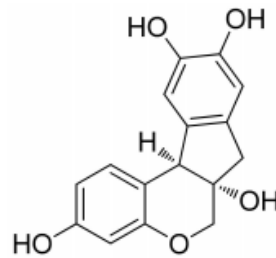
Daun sirih merah mengandung berbagai senyawa fitokimia diantaranya minyak atsiri, alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Selain itu terdapat pula senyawa lain seperti hidroksikavikol, kavikol, kavibetol, karvakol, eugenol, p-simen, sineol, kariofilen, kadimen estragol, terpenena dan fenil propanoid (Novilia et al., 2018; Parfati et al., 2016). Kandungan senyawa dari golongan flavonoid daun sirih merah yang diduga memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi adalah toksifolin, brazilin, haematoksin, gosipin, prosianidin dan nepritin (Jouad et al., 2001; Listiana et al., 2019).

### Skrining Fitokimia Daun Sirih Merah

**Tabel 1. Kandungan Metabolit Sekunder dari Daun *P. crocatum***

Ekstrak Pelarut	Kandungan Senyawa	Referensi
Etanol 80%	Glikosida, steroid/triterpenoid, flavonoid, tanin dan antrakinon.	(Reveny, 2011)
Air dan Etanol 70%	Alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid.	(Serlahwaty et al., 2011)
Mg, HCl pekat, Aquadest, dan FeCl <sub>3</sub>	Flavonoid, saponin, tanin dan fenol.	(Januarti et al., 2019)
Etanol 30%	Alkaloid, steroid dan tanin.	(Puspita, 2018)
n-heksana, HCl, aquadest	Flavonoid, terpenoid/steroid, tanin, alkaloid, saponin dan unsaturated steroids	(Fitriyani et al., 2011)

Berdasarkan Tabel 1 diketahui daun sirih merah mengandung senyawa bioaktif berupa flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, steroid/terpenoid, antarkinon dan fenol (Maslikah et al., 2019). Flavonoid berperan dalam antiinflamasi melalui penghambatan permeabilitas kapiler dan melakukan metabolisme asam arakidonat, serta sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endothelial. Potensi antiinflamasi juga terdapat pada senyawa saponin melalui penghambat pembentukan eksudat dan meningkatkan permeabilitas vascular (Fitriyani et al., 2011). Senyawa golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi salah satunya adalah Brazilin. Brazilin merupakan senyawa heterosiklik organik yang memiliki potensi proapoptosis dan antiinflamasi. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa pada penyakit Rheumatoid Arthritis (RA) brazilin dengan dosis 25 g/mL dapat mengurangi aktivasi NF- $\kappa$ B yang diinduksi TNF dan sekresi sitokin inflamasi secara parallel (Deligiannidou et al., 2021; Misfa et al., 2020).



**Gambar 2. Struktur Kimia Brazilin** (Deligiannidou *et al.*, 2021)

### Potensi Antiinflamasi

Setelah mengkaji beberapa penelitian sebelumnya mengenai aktivitas antiinflamasi pada daun sirih merah (*Piper crocatum*) dimana terdapat beberapa senyawa yang secara ilmiah mampu mengurangi efek inflamasi atau peradangan dengan mengurangi kadar serum TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-1. Potensi antiinflamasi pada daun sirih merah secara singkat dijabarkan pada [Tabel 2](#).

**Tabel 2. Potensi Antiinflamasi Daun Sirih Merah**

Nama Senyawa	Aktivitas	Temuan/Mekanisme	Keterangan	Referensi
Brazilin	Antiinflamasi	Brazilin mengurangi kadar serum TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6. Meningkatkan konsistensi tulang, dan mengurangi pembengkakan kaki pada model tikus CIA (a collageninduced arthritis).		(Jung <i>et al.</i> , 2015)
Flavonoid	Antiinflamasi	Ekstrak methanol daun sirih merah dapat menghambat radang sebesar 72,37% (25 mg/kg BB), 85,61 % (50 mg/kg BB), dan 81,02% (100 mg/kg BB).	Perbedaan aktivitas antiinflamasi terjadi antara dosis 25 mg/kg BB dengan dosis 50 mg/kg BB. Namun, tidak ada perbedaan aktivitas antiinflamasi pada dosis 50-100 mg/kg BB.	(Fitriyani <i>et al.</i> , 2011)

Brazilin	Antiinflamasi	Pemberian ekstrak selama 14 hari meningkatkan kepadatan kolagen pada luka insisi tikus putih	(Sucita et al., 2019)
Flavonoid, saponin dan tanin	Antiinflamasi	Ekstrak etanol daun sirih merah ( <i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav) pada dosis 10,20, 30 mg / 200 g BB, menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang tidak berbeda dengan Na diklofenak (kontrol positif) (Natrium diklofenak) dengan kepercayaan 95%. Aktivitas antiinflamasi ekstrak tersebut adalah dosis 20 mg/200 g BB > 10 mg /200 g BB < 30 mg /200 g BB.	(Setiawan et al., 2016)
Flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan neoligan	Antiinflamasi	Pada percobaan pada mencit yang diinduksi karagenin, pemberian ekstrak metanol <i>P.crocatum</i> konsentrasi 8% menunjukkan aktivitas antiinflamasi tertinggi dengan (nilai AUC total $16.63 \pm 0.72$ , dan % penghambatan $36.45 \pm 2.75$ %).	(Esti, 2016)
Flavonoid, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid	Antiinflamasi	Terjadi penurunan jumlah leukosit jenis neutrofil dan limposit setelah 6 jam pemberian ekstrak etanol daun <i>P. crocatum</i> Namun, tidak terjadi perubahan pada eosinofil, basofil, monosit. Pemberian ekstrak ini diindikasikan bahwa pada dosis 100 mg/kg BB terjadi penurunan volume edema kaki tikus jantan	(Zuhroh, 2018)
Flavonoid, terpenoid, tannin, saponin, dan eugenol	Antiinflamasi	Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak daun sirih merah dapat dijadikan kandidat obat untuk penyakit Rheumatoid arthritis dengan dosis efektif yaitu pada dosis 400 mg/kgBB.	(Maslikah et al., 2012)

---

Flavonoids ,tannins, dan asam fenolik	Antiinflamasi	Ekstrak MPBL pada dosis 100 dan 200 mg/kg menghasilkan peningkatan ambang nyeri yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada metode <i>hot plate</i> sedangkan secara signifikan ( $p < 0,05$ ). mengurangi kerutan akibat asam asetat. Rentang dosis MPBL yang sama menyebabkan penghambatan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dari edema kaki yang diinduksi karagenan setelah 4 jam dengan cara yang bergantung pada dosis. Pada metode pemulungan DPPH, ONOO-, dan total ROS, MPBL menunjukkan potensi antioksidan yang baik dengan nilai $IC_{50}$ masing-masing sebesar $16,33 \pm 1,02$ , $25,16 \pm 0,61$ , dan $41,72 \pm 0,48 \mu\text{g} / \text{ml}$ dengan daya reduksi yang signifikan ( $p < 0,05$ ).	(Alam <i>et al.</i> , 2012)
--	---------------	--	-----------------------------

---

### Aktivitas Antiinflamasi

Senyawa aktif dalam ekstrak daun sirih merah berupa flavonoid dapat digunakan sebagai antiinflamasi pada penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA) karena senyawa flavonoid terutama brazilin dapat meregulasi faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) untuk mengekspresikan TNF- $\alpha$ . Regulasi ini menyebabkan terjadinya penghambatan sekresi sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ . Penghambatan jalur COX dan lipooksigenase mencegah terjadinya akumulasi leukosit menyebabkan penurunan sekresi sitokin proinflamasi. Brazilin efektif secara selektif menekan pembentukan kompleks sinyal proksimal IL-1R tetapi tidak pada TNFR-1. Brazilin juga mampu menghambat kerja TACE yang mencegah pembentukan sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$  melalui pembentukan ikatan hidrogen pada protein dengan afinitas energi ikatan yang bernilai negatif. Penurunan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 menyebabkan penurunan inflamasi pada *Rheumatoid Arthritis* (RA). Flavonoid selain berfungsi sebagai antiinflamasi juga dapat berfungsi sebagai antioksidan primer dan sekunder. Sebagai antioksidan primer dengan memberikan ion hidrogen sehingga ion radikal bebas menjadi stabil (Hariyanto, 2017). Sedangkan, sebagai antioksidan sekunder dengan meningkatkan sintesis enzim antioksidan endogen *superoxide dismutase* (SOD). Sehingga dengan keadaan ion yang stabil menyebabkan penurunan keadaan stress oksidatif di dalam jaringan (Amarawati *et al.*, 2019; Hariyanto, 2017).

#### 4. KESIMPULAN

Brazilin merupakan salah satu senyawa flavonoid dari daun *P. crocatum* yang aktif berpotensi sebagai antiinflamasi pada penyakit *rheumatoid arthritis* dengan mekanisme aktivasi faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) mengekspresikan TNF- $\alpha$  penyebab inflamasi, menghambat jalur COX dan lipooksigenase sehingga menurunkan sekresi sitokin proinflamasi, serta brazilin juga mampu menghambat kerja TACE yang mencegah pembentukan sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$  melalui pembentukan ikatan hidrogen pada protein dengan afinitas energi ikatan yang bernilai negatif.

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Kami sampaikan penghargaan kepada program studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur atas dukungannya dalam penulisan artikel ini.

#### 6. KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini

#### 7. DAFTAR PUSTAKA

- Alam, B., Akter, F., Parvin, N., Sharmin Pia, R., Akter, S., Chowdhury, J., Sifath-E-Jahan, K., and Haque, E. (2012). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory activities of the methanolic extract of Piper betle leaves. *Avicenna Journal of Phytomedicine Received, Accepted*(2), 112.
- Alfarabi, M., Bintang, M., Suryani, and Safithri, M. (2010). The Comparative Ability of Antioxidant Activity of Piper crocatum in Inhibiting Fatty Acid Oxidation and Free Radical Scavenging. *HAYATI Journal of Biosciences*, 17(4), 201–204.
- Amarawati, G. A. K., Susanti, N. M. P., and Laksmiani, N. P. L. (2019). Aktivitas Anti-Rheumatoid Arthritis Dari Brazilin Dan Brazilein Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 13(2), 153–158. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p05>
- Deligiannidou, G. E., Gougoula, V., Bezirtzoglou, E., Kontogiorgis, C., and Constantinides, T. K. (2021). The role of natural products in rheumatoid arthritis: Current knowledge of basic in vitro and in vivo research. *Antioxidants*, 10(4), 1–32. <https://doi.org/10.3390/antiox10040599>
- Esti, R. D. D. (2016). Uji Aktivitas Antiinflamasi Topikal Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Pada Mencit Diinduksi Karagenin. Universitas Sanata Dharma.
- Fadlilah, M. (2015). Benefit of Red Betel ( Piper Crocatum Ruiz & Pav .) As Antibiotics. *Journal Majority*, 4(3), 5.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S., and Nuri. (2011). Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav) pada Tikus Putih. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 34–42.
- Ginting, C. N., Lister, I. N. E., Girsang, E., Widowati, W., Yusepany, D. T., Azizah, A. M., and Kusuma, H. S. W. (2021). Hepatotoxicity prevention in Acetaminophen-induced HepG2 cells by red betel (Piper crocatum Ruiz and Pav) extract from Indonesia via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-necrotic. *Heliyon*, 7(1), e05620. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05620>
- Harismi, A. (2020). *Manfaat Sirih Merah yang Tak Banyak Diketahui Orang*. SehatQ.Com. <https://www.sehatq.com/artikel/manfaat-sirih-merah-yang-tak-banyak-diketahui-orang> (Accessed : 25 March 2021)
- Hariyanto, R. A. B. (2017). Penentuan Kandungan Fenolik, Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan



- Ekstrak Propolis *Trigona sp.* Institut Teknologi Sepuluh November.
- Januarti, I. B., Wijayanti, R., Wahyuningsih, S., and Nisa, Z. (2019). Potensi Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Sebagai Antioksidan Dan Antibakteri. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 60–68. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.27206>
- Jouad, H., Lacaille-Dubois, M. A., Lyoussi, B., and Eddouks, M. (2001). Effects of The Flavonoids Extracted from *Spergularia purpurea* Pers. on Arterial Blood Pressure and Renal Function in Normal and Hypertensive Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(2), 159–163.
- Juliantina, F. (2009). Manfaat Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Agen Anti Bakterial Terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 1(1), 1-10.
- Jung, E. G., Han, K. Il, Hwang, S. G., Kwon, H. J., Patnaik, B. B., Kim, Y. H., and Han, M. D. (2015). Brazilin isolated from *caesalpinia sappan* L. inhibits rheumatoid arthritis activity in a type-II collagen induced arthritis mouse model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0648-x>
- Lister, I. N. E., Ginting, C. N., Girsang, E., Nataya, E. D., Azizah, A. M., and Widowati, W. (2020). Hepatoprotective properties of red betel (*Piper 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), 1182–1189. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.007>
- Listiana, D., Effendi, E., and Indriati, B. (2019). Efektivitas Air Rebusan Daun Sirih Merah terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Saling 2018. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu*, 7(2), 62–70. <https://doi.org/10.36085/jkmu.v7i2.418>
- Maslikah, S. I., Amalia, A., and Afifah, S. (2019). Red betel apigenin compound (*Piper crocatum* Ruiz Pav.) as an anti-inflammatory rheumatoid arthritis agent through virtual screening. *AIP Conference Proceedings*, 080003. <https://doi.org/10.1063/1.5115741>
- Maslikah, S. I., Lestari, S. R., Wulandari, N., and No, J. S. (2012). Sirih Merah sebagai Agen Anti-Inflamasi pada Mencit Model Rheumatoid Arthritis. *MS Open*, 5, 122–131.
- Misfa, O., Yuniarti, R., and Prajoko, Y. W. (2020). Effectiveness of *Spirulina platensis* Extract on Wound Area and TNF- $\alpha$  Levels on Blood: Experimental Studies In Wistar Rats Made Artificially by *Vulnus Scissum* and Infected by *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal of Environmental Management and Sustainability*, 4(2). <https://doi.org/10.26554/ijems.2020.4.2.55-58>
- Novilia, L., Harahap, U., and Hasibuan, P. A. Z. (2018). Evaluation Of Hepatoprotective Effect Of Ethanolic Extract From Red Betel (*Piper Crocatum* Ruiz And Pav.) Leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(7), 248. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.25542>
- Parfati, N., and Windono, T. (2016). Red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) literature review. *Media Pharmaceutica Indonesiana*, 1(2), 106–115.
- Pratiwi, S. U. T., and Hertiani, T. (2017). Efficacy of *Massoia* Oil in Combination With Some Indonesian Medicinal Plants Oils As Anti-Biofilm Agent Towards *Candida Albicans*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(5), 2013–2025. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(5\).2013-25](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(5).2013-25)
- Puspita, P. J. (2018). Antibacterial Activities of Sirih Merah (*Piper crocatum*) Leaf Extracts. *Journal Curr.Biochem*, 5(3), 1–10.
- Putri, A. K. (2019). Study of Morphology of *Piper betle* L. and Its Use in Daily Life. <https://doi.org/10.31219/osf.io/94yvq>
- Reveny, J. (2011). Daya Antimikroba Ekstrak dan Fraksi Daun Sirih Merah (*Piper betle* Linn .)

- Antimicrobial Activity of the Extract and Fraction of Red Betel Leaf ( *Piper betle* Linn .). *Jurnal Ilmu Dasar*, 12(1), 6–12.
- Rosa, D., S. T., W. T., R. W., and Fichry, M. (2020). Inovasi Handsanitizer Alami Dari Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Guna Mencegah Penyebaran COVID-19 Di Desa Ngrundul. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Rukmini, A., Utomo, D. H., and Laily, A. N. (2020). Family Piperaceae Phytochemical Screening. *Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya (JB&P)*, 7(1), 28–32. <https://doi.org/10.29407/jbp.v7i1.14805>
- Serlahwaty, D., Sugiastuti, S., and Ningrum, R. C. (2011). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air dan Etanol 70% Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) dan Sirih Merah (*Piper cf.fragile Benth.*) Dengan Metode Perendaman Radikal Bebas DPPH (pp. 143–146).
- Setiawan, A. A., Megawati, S., and Nisa, D. (2016). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah(*Piper crocatum* Ruiz and Pav) Sebagai Antiinflamasi Pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague-dawley. *Farmagazine*, III(1), 1–6. <https://media.neliti.com/media/publications/328904-uji-aktivitas-ekstrak-etanol-daun-sirih-df3deb1a.pdf>
- Singh, J. A., Furst, D. E., Bharat, A., Curtis, J. R., Kavanaugh, A. F., Kremer, J. M., Moreland, L. W., O'Dell, J., Winthrop, K. L., Beukelman, T., Bridges, S. L., Chatham, W. W., Paulus, H. E., Suarez-almazor, M., Bombardier, C., Dougados, M., Khanna, D., King, C. M., Leong, A. L., Saag, K. G. (2012). 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 64(5), 625–639. <https://doi.org/10.1002/acr.21641>
- Sucita, R. E., Hamid, I. S., Fikri, F., and Purnama, M. T. E. (2019). Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Secara Topikal Efektif pada Kepadatan Kolagen Masa Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih. *Jurnal Medik Veteriner*, 2(2), 119–126. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol2.iss2.2019.119-126>
- Wijaya, A. (2020). Uji Antibakteri Ekstrak Etanol Herba Calincing (*Oxalis corniculata* L) Terhadap *Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Auresus*. *JIKI Jurnal Ilmiah Kesehatan IQRA*, 8, 19–24. <https://stikesmu-sidrap.e-journal.id/JIKI/article/view/170>
- Wilmana, P., and Gan, S. (2012). Analgesik-Antiparetik. In *Analgesik Anti- Inflamasi Nonsteroid, dan Obat gangguan Sendi Lainnya*. FKUI Press.
- Zuhroh, F. (2018). Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) Dan Pengaruhnya Terhadap Jumlah Leukosit Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Karagenan. Universitas Sumatera Utara.
- Zuraidah. (2015). Pengujian Ekstrak Daun Sirih (*Piper Sp.*) Yang Digunakan Oleh Para Wanita Di Gampong Dayah Bubue, Pidie Dalam Mengatasi Kandidiasis Akibat Cendawan *Candida Albican*. *Internasional Journal of Child and Gender Studies*, 1(2), 109–118.