

**EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus* L.) SETELAH DIINDUKSI ALOKSAN**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Doni Adrian  
2217061085**



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus* L.) SETELAH DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

DONI ADRIAN

Hiperglikemia merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah dan menjadi manifestasi klinis utama pada diabetes melitus dan berpotensi menimbulkan berbagai komplikasi organ, salah satunya kerusakan ginjal. Terapi konvensional sering kali menghadapi kendala seperti efek samping dan keterbatasan akses. Pendekatan terapi alternatif, termasuk penggunaan tanaman obat seperti daun salam (*Syzygium polyanthum*) menjadi pilihan yang potensial, karena senyawa bioaktif yang terdapat pada daun salam diyakini memiliki efek antihiperglikemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan glukosa darah dan gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan. Mencit dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, termasuk kontrol yang hanya diberi makan dan minum, kontrol yang hanya diinduksi aloksan 150 mg/gBB, dan tiga perlakuan dengan variasi dosis ekstrak (150, 250, dan 350 mg/gBB). Pemeriksaan glukosa darah dilakukan menggunakan alat *glucose meter*, dan analisis jaringan ginjal dilakukan dengan mengamati preparat histopatologi dengan pewarnaan hematoksin-eosin. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA atau uji non-parametrik sesuai distribusi. Hasil penelitian menunjukkan semakin tinggi konsentrasi yang diberikan semakin efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) dan perbaikan histopatologi pada nefron ginjal yaitu perbaikan jarak ruang glomerulus dengan bowman kapsula. Hasil penelitian tersebut dapat menjadi acuan dasar dalam pengembangan obat herbal di masa mendatang.

**Kata kunci:** Hiperglikemia, histopatologi ginjal, *Syzygium polyanthum*, *Mus musculus* L.

## ABSTRACT

### THE EFFECTIVENESS OF ETHANOL EXTRACT OF BAY LEAVES (*Syzygium polyanthum*) ON REDUCING BLOOD GLUCOSE AND KIDNEY HISTOPATHOLOGY IN MICE (*Mus musculus* L.) AFTER ALLOXAN INDUCTION

By

DONI ADRIAN

Hyperglycemia is a pathological condition characterized by elevated blood glucose levels and represents the main clinical manifestation of diabetes mellitus, which may lead to various organ complications, including kidney damage. Conventional therapy often faces limitations such as side effects and restricted accessibility. Alternative therapeutic approaches, including the use of medicinal plants such as bay leaf (*Syzygium polyanthum*), are considered promising because the bioactive compounds contained in bay leaf are believed to possess antihyperglycemic effects. This study aimed to evaluate the effectiveness of ethanolic extract of bay leaf in reducing blood glucose levels and improving renal histopathological features in mice (*Mus musculus* L.) induced with alloxan. The mice were divided into five treatment groups: a normal control group receiving only food and water, an alloxan-induced control group (150 mg/kg body weight), and three treatment groups receiving different extract doses (150, 250, and 350 mg/kg body weight). Blood glucose levels were measured using a glucose meter, and kidney tissue analysis was performed by observing histopathological preparations stained with hematoxylin–eosin. Data were analyzed using ANOVA or non-parametric tests according to data distribution. The results showed that higher administered concentrations were more effective in reducing blood glucose levels in mice (*Mus musculus* L.) and in improving renal nephron histopathology, particularly the restoration of the distance between the glomerulus and Bowman's capsule. These findings may serve as a basic reference for the future development of herbal medicines.

**Keywords:** Hyperglycemia, renal histopathology, *Syzygium polyanthum*, *Mus musculus* L.

**EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus* L.) SETELAH DIINDUKSI ALOKSAN**

**Oleh**

**Doni Adrian  
2217061085**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA SAINS**

**Pada**

**Jurusan Biologi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Lampung**



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2026**

## HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Skripsi : Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Diinduksi Aloksan

Nama Mahasiswa : Doni Adrian

NPM : 2217061085

Program Studi : S-1 Biologi Terapan

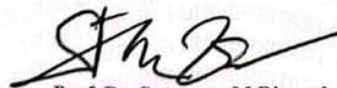
Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

**MENYETUJUI**

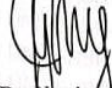
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



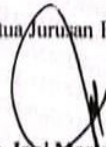
**Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.**  
NIP. 195704241987031001

Pembimbing II



**Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**  
NIP. 196603051991032001

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA



**Dr. Juhli Masnur, S.Si., M.Si.**  
NIP. 198301312008121001

## MENGESAHKAN

### 1. Tim Penguji

Ketua : Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.

Sekretaris : Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.

Penguji

Bukan Pembimbing : Prof. Endang Linirin Widiastuti, M.Sc., Ph.D.

### 2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Meri Satria, S.Si, M.Si

NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 19 Januari 2026

## **SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Doni Adrian

NPM : 2217061085

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya pelajari. Karya ilmiah ini tidak berisi informasi yang telah dipublikasikan sebelumnya dan bukan hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila di kemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ilmiah saya, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 19 Januari 2026

Yang menyatakan



Doni Adrian

NPM. 2217061085

## RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Doni Adrian, lahir di Bandar Lampung pada tanggal 07 April 2004. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara oleh pasangan Bapak Muslim dan Ibu Linda. Penulis mengawali pendidikan formal di Sekolah Dasar Negeri 05 Labuhan Maringgai, kemudian melanjutkan pendidikan ke Sekolah Menengah Pertama Negeri 01 Labuhan Maringgai, dan menyelesaikan pendidikan menengah atas di Sekolah Menengah Atas Negeri 01 Labuhan Maringgai pada tahun 2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi S-1 Biologi Terapan, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur UTBK-SBMPTN. Selama menjalani perkuliahan, penulis aktif dalam kegiatan akademik maupun nonakademik. Penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Teknik Biomolekuler, Parasitologi Klinis, dan Teknik Kultur In Vitro Tumbuhan. Selain kegiatan akademik, penulis juga aktif dalam organisasi kemahasiswaan, di antaranya Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) sebagai anggota bidang komunikasi, informasi, dan hubungan masyarakat pada tahun 2023-2024, serta aktif dalam kepanitiaan berbagai kegiatan, termasuk Pekan Konservasi Sumber Daya Alam (PKSDA Ke-XXVI) sebagai Koordinator Media Informasi. Penulis juga pernah mengikuti kegiatan lomba yang diselenggarakan oleh Kementerian Pendidikan Tinggi, Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan melalui Program Kreativitas Mahasiswa bidang Kewirausahaan (PKM-K) dengan judul



**“Ice-tetik Healing Ice Cream Teknologi Probiotik Berbasis Aplikasi dengan Ekstrak Pisang Muli Lampung sebagai Pereda Stres, Kecemasan, dan Depresi”** tahun 2023 dan berhasil lolos pendanaan.

Pada tanggal 02 Januari 2025 sampai dengan 05 Februari 2025 penulis telah melaksanakan kegiatan Praktik Kerja Lapangan di Pusat Unggulan IPTEK - Perguruan Tinggi (PUI-PT) Pusat Riset Molekul Hayati (BIOME) Universitas Airlangga dengan judul **“Amobilisasi  $\beta$ -D Xilosidase (GbtXyl43B) Hasil Purifikasi pada Nanopartikel  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ”**. Kemudian, pada bulan Juli-Agustus 2025 melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Kelurahan Nusantara Permai, Kecamatan Sukabumi, Bandar Lampung.

## **MOTTO**

**“Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan” (QS. Al-Insyirah:6).**

**“Life is a journey to be experienced, not a problem to be solved”.**

**(Penulis)**

**“fokus pada dirimu yang sekarang, jangan pikirkan dirimu dimasa mendatang karena hal tersebut akan membuatmu tak menikmati hidup”.**

**(Penulis)**

**“Kamu boleh namai itu rumah, selama ada m'reka yang kamu cinta di dalamnya” (Sal Priadi).**

**“Boleh kamu keliling dunia dan temukan banyak tempat-tempat 'tuk singgah sementara” (Sal Priadi).**

## **PERSEMBAHAN**

Dengan penuh rasa syukur ke hadirat Allah SWT atas segala kemudahan dan keridhoan-Nya telah memberikan kemampuan dan kekuatan yang tidak ada hentinya kepada penulis.

Sebuah karya sederhana ini penulis persembahkan kepada kedua orang tua dan kakak tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, kasih sayang, dan pengorbanan tanpa henti, sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan hingga tahap ini.

Bapak dan Ibu dosen pembimbing serta seluruh dosen Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan arahan selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi.

Keluarga, sahabat, serta teman-teman seperjuangan yang telah memberikan dukungan, semangat, dan kebersamaan selama menempuh pendidikan.

Semoga karya sederhana ini dapat memberikan manfaat dan menjadi bagian dari proses belajar penulis ke depannya.

## SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus* L.) setelah Diinduksi Aloksan”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi S-1 Biologi Terapan, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Dalam proses perkuliahan sampai dengan penyusunan skripsi ini, penulis menyadari bahwa keberhasilan penyelesaian pendidikan sarjana ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua tercinta, (alm.) Papah Muslim dan Mamah Linda, yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, dukungan moral maupun material, serta pengorbanan yang tidak ternilai sejak kecil hingga penulis menempuh pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed. selaku Dosen Pembimbing I, yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing II, yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.

4. Ibu Prof. Endang Linirin Widiastuti, M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Pembahas, atas saran, kritik, dan masukan yang membangun demi penyempurnaan skripsi ini.
5. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan akademik kepada penulis selama masa perkuliahan.
6. Bapak Priyambodo, S.Pd., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing PKL, yang telah memberikan masukan, saran, serta dukungan selama proses pelaksanaan dan penyelesaian kegiatan PKL.
7. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D. E. A., IPM., ASEAN Eng. selaku Rektor Universitas Lampung, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Universitas Lampung.
8. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, atas dukungan serta fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan.
9. Bapak Dr. Jani Master, M.Si. selaku Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, atas kebijakan dan dukungan yang diberikan selama proses akademik penulis.
10. Ibu Gina Dania Pratami, M.Si. selaku Koordinator Program Studi S-1 Biologi Terapan, atas arahan dan bantuan yang diberikan selama penulis menjalani perkuliahan hingga penyelesaian skripsi.
11. Seluruh dosen Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, yang telah memberikan ilmu pengetahuan, pengalaman, dan wawasan yang sangat bermanfaat bagi penulis.
12. Seluruh sivitas akademika FMIPA Universitas Lampung, atas lingkungan akademik yang kondusif selama penulis menempuh pendidikan.
13. Keluarga besar penulis, yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan selama proses penyelesaian pendidikan.
14. Kakak penulis, Karlin Aldea, yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis selama proses pendidikan hingga penyelesaian skripsi ini.

15. Sahabat seperjuangan, Dedi Perangin-Angin, yang telah memberikan bantuan, kebersamaan, serta dukungan kepada penulis selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
16. Sahabat seperjuangan, Dita Aprida Sembiring, yang telah memberikan bantuan, kebersamaan, serta dukungan selama proses penyelesaian skripsi.
17. Teman-teman Biologi angkatan 2022, khususnya Intan, Frudent Aulia, Astry, Debi, Syafa, Viona, Valen, Akira, Chanda, Shella, Febri, Fatah, Win, Muqtada, Hanan, Mitri, Vania, Rizki, Nia, Israhul, Salsa, Suci, Yulita, Aqwam, Firda, Arafı, serta teman-teman lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terima kasih atas bantuan, dukungan, dan kebersamaan selama penulis menempuh pendidikan.
18. Sahabat PKL penulis, Ibrahim Ahmad Yasin, yang telah memberikan bantuan, kebersamaan, serta dukungan selama penulis menjalani kegiatan PKL hingga akhir masa pendidikan.
19. Pembimbing dan teman-teman penulis selama kegiatan PKL, yaitu Ibu Prof. Dr. Ni Nyoman Tri Puspaningsih, M.Si., Mba Mega Ayu Putri, S.Si., M.Si., Mba Kartika Dwi Asni Putri, S.Si., M.Si., Anis, Cindy, Rafel, serta rekan-rekan lainnya, yang telah memberikan arahan, bantuan, dan kebersamaan selama pelaksanaan kegiatan PKL.
20. Teman-teman KKN penulis, yaitu Ridho, Opi, Dinda, Heber, Shintia, Nisa, dan Rara, terima kasih atas bantuan, dukungan, serta rasa kekeluargaan yang diberikan selama pelaksanaan kegiatan KKN.
21. Diri penulis sendiri, yang telah berusaha, bertahan, dan menyelesaikan proses panjang ini dengan penuh tanggung jawab. Semoga pencapaian ini menjadi awal yang baik untuk perjalanan berikutnya.

Bandar Lampung, 19 Januari 2026

Penulis,

Doni Adrian

## DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN .....	i
ABSTRAK.....	ii
ABSTRACT .....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	v
HALAMAN PENGESAHAN .....	vi
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	vii
RIWAYAT HIDUP .....	viii
MOTTO.....	x
PERSEMBAHAN .....	xi
SANWACANA .....	xii
DAFTAR ISI .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	4
1.3 Kerangka Pemikiran .....	5
1.4 Hipotesis Penelitian .....	6
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Hiperglikemia.....	7
2.2 Regulasi Glukosa Darah .....	8
2.3 Komplikasi Hiperglikemia.....	9
2.4 Penatalaksanaan Komplikasi Hiperglikemia.....	10
2.5 Model Hewan Uji Diabetes.....	11

2.5.1 Klasifikasi dan Karakteristik Mencit sebagai Hewan Uji .....	11
2.5.2 Metode Induksi Hiperglikemia pada Hewan Uji .....	12
2.6 Ginjal .....	13
2.6.1 Anatomi Ginjal.....	13
2.6.2 Histologi Ginjal.....	16
2.7 Tanaman Obat sebagai Terapi Alternatif.....	17
2.7.1 Konsep Fitoterapi dan Penggunaan Herbal dalam Pengelolaan Hiperglikemia .....	17
2.7.2 Perbandingan Terapi Konvensional dan Alternatif .....	18
2.7.3 Tantangan dan Prospek Terapi Herbal.....	19
2.8 Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ).....	19
2.8.1 Klasifikasi dan Morfologi.....	19
2.8.2 Kandungan Fitokimia .....	20
2.9 Metode Ekstraksi Bahan Alam.....	22
2.10 Optimalisasi Dosis dan Evaluasi Histopatologi .....	23
2.10.1 Optimalisasi Dosis.....	23
2.10.2 Parameter Toksisitas dan Efektivitas.....	24
2.10.3 Indikator Histologis Kerusakan Ginjal Akibat Diabetes .....	24
<b>III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.2 Alat dan Bahan .....	26
3.2.1 Alat .....	26
3.2.2 Bahan.....	27
3.3 Hewan Uji.....	27
3.4 Variabel Penelitian.....	27
3.5 Metode Penelitian.....	27
3.5.1 Rancangan Penelitian .....	27
3.5.2 Pelaksanaan Penelitian .....	28
3.5.2.1 Pembuatan Ekstrak Daun Salam .....	28
3.5.2.2 Pembuatan CMC Na 1% .....	29
3.5.2.3 Pemeliharaan Hewan Uji .....	29
3.5.3 Perlakuan Terhadap Hewan Uji .....	30
3.5.3.1 Induksi Aloksan pada Mencit.....	30



3.5.3.2 Pemberian Ekstrak Daun Salam .....	31
3.5.3.3 Pengukuran Berat Badan Mencit .....	32
3.5.3.4 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah .....	32
3.5.3.5 Pembuatan Preparat Histopatologi Ginjal Mencit .....	33
3.5.3.6 Pengamatan Histopatologi Ginjal Mencit .....	36
3.5.3.7 Pengumpulan Data .....	37
3.6 Analisis Data .....	37
3.6.1. Data Kuantitatif .....	37
3.6.2 Data Kualitatif .....	38
3.7 Diagram Alir Penelitian .....	39
<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
4.1 Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit .....	40
4.2 Rerata Berat Badan Mencit .....	43
4.3 Kerusakan pada Glomerulus Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	47
4.4 Kerusakan pada Tubulus Kontortus Distal dan Tubulus Kontortus Proksimal Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	52
4.5 Jarak Ruang Glomerulus/Edema Spatium Bowman Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	56
<b>V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>60</b>
5.1 Kesimpulan .....	60
5.2 Saran .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>68</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ).....	21
2. Skoring Kerusakan Histopatologi Ginjal .....	38
3. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit (mg/dL) pada Setiap Kelompok Perlakuan (Mean $\pm$ SD) .....	40
4. Rerata Berat Badan Mencit (gram) pada Setiap Kelompok Perlakuan (Mean $\pm$ SD) .....	43
5. Rerata Skoring Kerusakan pada Glomerulus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ).....	47
6. Rerata Skoring Kerusakan pada Tubulus Kontortus Distal dan Tubulus Kontortus Proksimal Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) .....	52
7. Rerata Jarak Ruang Glomerulus ( $\mu$ m) Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ).....	57

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme kerja insulin .....	8
2. Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.).....	11
3. Struktur kimia aloksan .....	13
4. Anatomi ginjal manusia.....	14
5. Struktur bagian dalam ginjal manusia.....	15
6. Histologi ginjal manusia.....	17
7. Daun salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ). ....	20
8. Histopatologi ginjal mencit .....	25
9. Diagram alir penelitian.....	39
10. Gambaran histopatologi glomerulus mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) dari semua kelompok perlakuan dengan menggunakan pewarnaan <i>Haematoxylin-Eosin</i> dengan perbesaran 40x. ....	49
11. Gambaran histopatologi tubulus kontortus distal dan tubulus kontortus proksimal mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) dengan pewarnaan <i>Haematoxylin-Eosin</i> dengan perbesaran 40x. ....	54
12. Jarak ruang glomerulus (panah biru).....	58

## **I. PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Perkembangan zaman dan teknologi telah mengubah gaya hidup manusia secara signifikan dan turut berkontribusi terhadap munculnya berbagai masalah kesehatan. Salah satu dampaknya adalah meningkatnya kasus gangguan metabolik, seperti hiperglikemia akibat pola makan tidak sehat dan kurang aktivitas fisik. Hiperglikemia merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah dan menjadi manifestasi klinis utama pada diabetes melitus. Apabila tidak dikendalikan dalam jangka panjang, kondisi ini dapat menimbulkan komplikasi sistemik yang progresif dan merusak berbagai organ vital. Pada tahap awal, hiperglikemia sering kali bersifat asimtomatik, sehingga banyak penderita diabetes tidak menyadari kondisi tersebut (Susanti dkk., 2023).

Penanganan yang tidak memadai pada kasus hiperglikemia dapat memicu komplikasi serius, seperti gangguan kardiovaskular, stroke, nefropati diabetik, retinopati, neuropati perifer, hingga risiko amputasi ekstremitas bawah (Susanti dkk., 2023). Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2021 tercatat sebanyak 537 juta orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes, dan terdapat 6,7 juta kematian yang terkait dengan penyakit ini. Temuan ini menunjukkan bahwa diabetes melitus dan komplikasinya merupakan isu kesehatan global yang perlu mendapat perhatian serius.

Salah satu komplikasi utama dari hiperglikemia yang terjadi pada pasien diabetes adalah kerusakan ginjal, yang disebut nefropati diabetik. Ginjal memiliki jutaan glomerulus sebagai unit penyaring, yang masing-masing dilapisi oleh membran. Kadar glukosa darah yang tinggi secara terus-menerus dapat merusak sel-sel penyaring ini. Reaksi antara glukosa dan protein di dalam sel dapat mengganggu struktur dan fungsi membran glomerulus, sehingga menyebabkan kebocoran protein ke dalam urine (albuminuria) dan berdampak buruk bagi ginjal (Melia dkk., 2020). Selain itu, kapiler darah di ginjal juga bisa rusak akibat glukosa yang melebihi ambang normal, mengakibatkan pasokan oksigen dan darah bersih ke nefron berkurang. Akibatnya, proses penyaringan darah terganggu, cairan dan garam menumpuk, serta mengganggu metabolisme tubuh secara keseluruhan (Sari & Hisyam, 2014).

Secara ilmiah, efektivitas terapi terhadap hiperglikemia dapat diteliti dengan menggunakan hewan uji seperti Mencit (*Mus musculus*). Penggunaan mencit sebagai hewan uji dikarenakan memiliki kemiripan sistem fisiologis dengan manusia, masa hidup yang singkat, mudah ditangani dan dikembangbiakkan (Kottaisamy dkk., 2021). Salah satu metode yang umum digunakan untuk menginduksi kondisi hiperglikemia pada hewan uji adalah pemberian senyawa kimia seperti aloksan, yang dikenal sebagai agen diabetogenik. Aloksan adalah derivatif pirimidin yang memiliki efek sitotoksik pada sel beta pankreas. Kerusakan tersebut menyebabkan pankreas kehilangan kemampuan untuk menghasilkan insulin. Akibatnya, penggunaan aloksan pada mencit menyebabkan hiperglikemia yang mirip dengan diabetes melitus pada manusia (Sulistyoningrum, 2024). Penggunaan aloksan pada mencit menjadikannya model yang menarik untuk menguji intervensi antidiabetes, termasuk penggunaan ekstrak herbal seperti daun salam.

Penderita hiperglikemia sering membutuhkan terapi tambahan di luar pengobatan farmakologis guna mengoptimalkan pengendalian kadar glukosa darah. Hal ini dipicu oleh berbagai kendala, seperti tingginya biaya obat,

keterbatasan akses layanan kesehatan, dan efek samping penggunaan jangka panjang. Salah satu pendekatan non-farmakologis yang banyak dimanfaatkan adalah penggunaan tanaman herbal yang mengandung senyawa bioaktif dengan potensi efek hipoglikemik. Misalnya, senyawa polifenol dalam *Acacia mearnsii* terbukti mampu menurunkan kadar glukosa dan resistensi insulin secara signifikan (Ogawa dkk., 2013), sedangkan flavonoid dalam ketumbar (*Coriandrum sativum*) diketahui menghambat lonjakan glukosa darah postprandial (Dewi dkk., 2022). Pendekatan ini dinilai tidak hanya sebagai pelengkap terapi medis, tetapi juga berpotensi meningkatkan kualitas hidup pasien, khususnya di daerah dengan keterbatasan fasilitas kesehatan (Sangadji, 2023).

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) telah lama dikenal memiliki berbagai senyawa aktif yang memiliki manfaat farmakologis. Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun salam mengandung sejumlah zat bioaktif, termasuk alkaloid, flavonoid, saponin, betasianin, tanin, steroid, terpenoid, fenol, kardio glikosida, dan kuinon. Hasil positif dari uji fitokimia ini mendukung potensi daun salam sebagai agen terapeutik, khususnya dalam aktivitas antioksidan, karena senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki peran penting dalam menangkal radikal bebas (Herlianto dkk., 2023). Senyawa flavonoid daun salam adalah salah satu jenis senyawa yang dapat mengurangi kadar glukosa darah (Lelono dan Tachibana, 2013).

Penelitian oleh Dewi dkk. (2022) menunjukkan bahwa daun salam mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan terpenoid yang bersifat antioksidan serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Tanaman ini berpotensi menjadi terapi alternatif yang aman dan efektif untuk membantu mengendalikan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus. Irmawati dkk. (2022) juga menemukan adanya penurunan signifikan kadar glukosa darah setelah pemberian rebusan daun salam. Efek ini dikaitkan dengan kandungan flavonoid yang dapat mengaktifkan adiponektin,

yaitu hormon yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan insulin dan kadar glukosa, yang umumnya rendah pada pasien diabetes tipe 2. Studi terbaru menunjukkan bahwa daun salam dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan untuk DM. Kurniawati dkk. (2025) menyatakan dalam uji klinis terkontrol secara acak menemukan bahwa pasien DM yang mengonsumsi air rebusan daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan HbA1c secara signifikan. Kandungan flavonoid dan senyawa aktif lainnya dalam daun salam bertanggung jawab atas efek ini. Demikian pula, penelitian oleh Widyawati dkk. (2021) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA), indikator stres oksidatif pada pasien DM yang menunjukkan peran antioksidan daun salam dalam mengurangi kerusakan oksidatif terkait diabetes.

Meskipun daun salam telah terbukti memiliki efek terapeutik, masih sedikit penelitian yang secara khusus mengevaluasi dosis yang tepat, aman, dan efektif, terutama untuk penggunaan jangka panjang. Optimalisasi dosis diperlukan agar manfaatnya maksimal dan risiko efek samping dapat dicegah. Karena ginjal merupakan organ yang sangat rentan terhadap komplikasi diabetes dan penumpukan metabolit, organ ini menjadi salah satu fokus penting dalam evaluasi. Pemeriksaan histopatologi ginjal diperlukan untuk menilai potensi toksisitas maupun efek perlindungan dari ekstrak daun salam, serta memastikan tidak terjadi kerusakan jaringan akibat penggunaan jangka panjang.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.

2. Mengetahui gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan dan pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*).

### 1.3 Kerangka Pemikiran

Hiperglikemia yang disebabkan oleh sekresi atau aktivitas insulin yang terganggu merupakan ciri khas diabetes melitus (DM), suatu gangguan metabolisme kronis. Salah satu pendekatan dalam studi praklinik untuk memahami patofisiologi dan terapi DM adalah penggunaan model hewan yang diinduksi aloksan, yaitu zat toksik spesifik terhadap sel beta pankreas yang menyebabkan kerusakan permanen dan penurunan produksi insulin.

Terapi konvensional seperti insulin dan obat oral antidiabetik sering dihadapkan pada masalah dalam pengobatan diabetes melitus, termasuk efek samping jangka panjang, resistensi farmakologis, dan keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan. Oleh karena itu, penelitian tentang penggunaan terapi alternatif berbasis tanaman obat semakin meningkat. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui memiliki senyawa bioaktif seperti flavonoid yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme antioksidan, meningkatkan sensitivitas insulin, dan melindungi terhadap stres oksidatif.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah baik pada manusia maupun hewan uji. Namun, data mengenai dosis optimal yang memberikan efek maksimal dengan efek samping minimal masih terbatas. Optimalisasi dosis penting untuk memastikan efektivitas terapi sekaligus mencegah toksisitas, khususnya jika ekstrak digunakan dalam jangka panjang.



Di sisi lain, ginjal sangat rentan terhadap komplikasi diabetes dan akumulasi senyawa metabolit dari zat asing, seperti tanaman obat. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pemeriksaan histopatologi ginjal untuk mengetahui apakah ada kerusakan struktural atau efek perlindungan ekstrak daun salam. Analisis ini akan menentukan keamanan penggunaan ekstrak ini pada kondisi hiperglikemia.

Dengan demikian, tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas ekstrak daun salam terhadap kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi ginjal pada mencit yang diinduksi aloksan dengan berbagai dosis. Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan kontribusi ilmiah ke pengembangan obat herbal yang lebih aman dan terstandar untuk pengobatan hiperglikemia.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.
2. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat memperbaiki kerusakan histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hiperglikemia

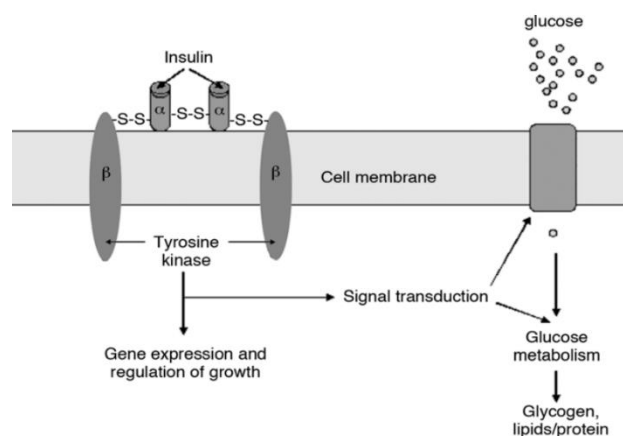
Hiperglikemia merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah di atas ambang normal dan menjadi ciri utama pada penderita diabetes melitus, khususnya DM tipe 2. Hiperglikemia yaitu suatu kondisi kadar glukosa  $>126$  mg/dL setelah puasa atau  $>200$  mg/dL dua jam setelah makan (*post prandial*) (ADA, 2018). Gangguan ini biasanya disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas yang mengganggu regulasi metabolisme glukosa. Dalam banyak kasus, hiperglikemia bersifat asimtomatik pada tahap awal, sehingga sering tidak terdeteksi hingga munculnya komplikasi. Penanganan yang terlambat dapat memperburuk kondisi metabolik dan mempercepat kerusakan organ (Susanti dkk., 2023).

Hiperglikemia kronis dapat memicu komplikasi serius, seperti nefropati diabetik. Selain itu, fluktuasi kadar glukosa yang tajam dari waktu ke waktu turut berkontribusi terhadap stres oksidatif yang memperburuk kerusakan vaskular. Oleh karena itu, pengendalian kadar glukosa darah secara konsisten sangat penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang dan menjaga kualitas hidup penderita diabetes melitus (Widaryanti dkk., 2021).

## 2.2 Regulasi Glukosa Darah

Pengaturan kadar glukosa darah berlangsung melalui sistem umpan balik negatif yang melibatkan kerja hormon insulin dan glukagon. Ketika kadar glukosa meningkat, sel beta pankreas melepaskan insulin yang terbentuk dari rantai A dan B yang terhubung oleh ikatan disulfida. Insulin berikatan dengan reseptor insulin tipe tirosin kinase di permukaan sel, yang terdiri dari subunit alfa (di luar sel) dan beta (dalam sel) (Gambar 1). Ikatan ini memicu aktivasi subunit beta melalui autofosforilasi, yang kemudian mengirim sinyal ke hati untuk menyimpan kelebihan glukosa sebagai glikogen, dan membantu jaringan lain seperti otot dan jaringan adiposa menyerap glukosa melalui transport GLUT4 (Kaul dkk., 2012).

Sebaliknya, saat kadar glukosa darah menurun, sel alfa pankreas melepaskan glukagon, yang merangsang hati untuk memecah glikogen menjadi glukosa demi menjaga keseimbangan energi tubuh. Pada kondisi diabetes, gangguan dapat terjadi pada proses sintesis maupun sekresi insulin (seperti pada DM tipe 1), atau pada respon sel terhadap insulin (resistensi insulin), seperti yang umum ditemukan pada DM tipe 2 (Kaul dkk., 2012).



Gambar 1. Mekanisme kerja insulin (Kaul dkk., 2012).

### 2.3 Komplikasi Hiperglikemia

Ketika kadar glukosa darah terus-menerus berada di atas ambang normal, kondisi yang disebut hiperglikemia ini dapat memicu berbagai gangguan metabolik kronis, termasuk diabetes melitus dengan beragam jenis dan komplikasinya. Diabetes melitus terbagi menjadi beberapa tipe utama, yaitu tipe 1, tipe 2, gestasional, dan tipe spesifik lainnya. Diabetes melitus tipe 1 atau diabetes juvenil disebabkan oleh proses autoimun yang menghancurkan sel  $\beta$  pankreas, sehingga terjadi kekurangan insulin total dan memerlukan terapi insulin seumur hidup (Baynest, 2015). Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin dan penurunan fungsi sel  $\beta$ , yang menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan hiperinsulinemia pada tahap awal penyakit (Hardianto, 2020). Sementara itu, diabetes melitus gestasional terjadi selama kehamilan, umumnya pada trimester ketiga, akibat gangguan regulasi glukosa darah yang bersifat sementara namun berisiko tinggi bagi ibu dan janin. Selain itu, terdapat tipe diabetes lain yang disebabkan oleh kelainan genetik fungsi sel  $\beta$ , gangguan kerja insulin, penyakit pankreas eksokrin, atau akibat obat-obatan dan infeksi, yang jumlahnya kurang dari 10% dari seluruh kasus diabetes (Baynest, 2015).

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik penyakit hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik, salah satunya pada organ ginjal (Kaul dkk., 2012). Ginjal adalah bagian tubuh yang sangat penting untuk menjaga kondisi tubuh tetap stabil. Ginjal menjaga keseimbangan cairan tubuh, elektrolit dan asam basa dengan cara menyaring darah yang melalui ginjal, reabsorpsi selektif air, dan mengekskresi kelebihannya sebagai kemih. Ginjal juga mengeluarkan sampah metabolisme seperti urea, kreatinin, asam urat dan zat kimia asing (Taruna, 2015).

Penyakit ginjal seperti gagal ginjal kronik merupakan kondisi penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara bertahap dan permanen, ketika organ tersebut tidak lagi mampu menjaga kestabilan metabolisme serta keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Jika tidak ditangani, kondisi ini dapat berkembang menjadi tahap akhir penyakit ginjal (*end-stage renal disease*), yaitu fase saat ginjal kehilangan seluruh kemampuannya untuk menjalankan fungsi fisiologis normal. Pada tahap ini, intervensi medis lanjutan seperti terapi dialisis atau transplantasi ginjal menjadi satu-satunya pilihan untuk mempertahankan kehidupan pasien (Taruna, 2015).

#### **2.4 Penatalaksanaan Komplikasi Hiperglikemia**

DM tipe 1 adalah jenis diabetes yang memerlukan pengobatan insulin eksternal seumur hidup karena terjadi akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas, yang berfungsi memproduksi insulin (Janez dkk., 2020). Sejak tahun 1950, obat antidiabetik seperti metformin dan sulfonilurea telah digunakan. Metformin adalah obat utama yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2. Karena dua cara kerjanya yang berhasil menurunkan sekresi glukosa hati dan meningkatkan penyerapan glukosa serta keterjangkauannya dan keamanannya bagi pasien DM tanpa masalah hati atau ginjal. Obat antihiperglikemik oral pertama yang digunakan adalah sulfonilurea (glibenklamid, gliklazid, glimepirid, gliburid, glipizid, dan tolbutamid), yang merupakan obat pilihan kedua untuk diabetes tipe 2. Obat ini biasanya digunakan untuk orang dewasa yang lebih tua dengan diabetes tipe 2. Mekanisme kerjanya meningkatkan sekresi insulin dengan bekerja langsung pada saluran KATP sel  $\beta$  pankreas. Pasien yang menggunakan obat ini harus menyadari tanda-tanda hipoglikemia dan cara menjaga pola makan yang sehat (Marín-Peñalver dkk., 2016).

## 2.5 Model Hewan Uji Diabetes

### 2.5.1 Klasifikasi dan Karakteristik Mencit sebagai Hewan Uji

Menurut Myers dkk. (2025), klasifikasi mencit sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Subfilum : Vertebrata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : *Mus*

Spesies : *Mus musculus*

Mencit (*Mus musculus*) sering digunakan dalam penelitian karena praktis, ekonomis, dan mudah dikembangbiakkan (Gambar 2.).

Ukurannya kecil, struktur tubuhnya sederhana, dan memiliki sistem biologis yang cukup mirip dengan manusia, terutama dalam hal metabolisme glukosa. Selain itu, mencit mudah ditangani dan dapat diperoleh dalam jumlah banyak dalam waktu singkat. Mencit termasuk hewan yang mudah beradaptasi di lingkungan baru sehingga meminimalisasi stres mencit dan mempengaruhi kesehatan mencit sebelum digunakan sebagai hewan uji. Karakteristik ini menjadikan mencit sebagai pilihan utama dalam studi praklinik, termasuk untuk pengujian bahan aktif dari tanaman obat. Namun, penggunaannya tetap harus mengikuti prinsip etika penelitian hewan (Putri, 2018).



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L.).

Model hewan untuk penelitian diabetes idealnya harus memiliki fenotipe yang dapat menggambarkan semua patogenesis DM yang sama seperti yang terjadi pada manusia. Patogenesis model non-genetik serupa dengan keadaan manusia. Hewan yang biasanya tidak menderita diabetes melitus tetapi mengembangkan penyakit tersebut sebagai akibat dari perawatan tertentu dikenal sebagai model hewan diabetes non-genetik. Pankreatektomi, modifikasi genetik, pemberian bahan kimia tertentu, perubahan pola makan, atau kombinasi dari metode-metode ini digunakan untuk menginduksi diabetes melitus (Rees dan Alcolado, 2005).

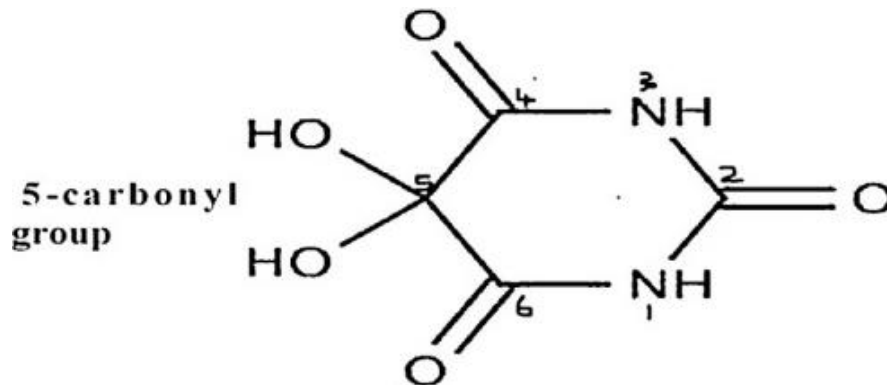
### **2.5.2 Metode Induksi Hiperglikemia pada Hewan Uji**

Dalam studi eksperimental, mencit sering dijadikan model hewan untuk menciptakan kondisi diabetes secara terkontrol guna mengevaluasi jalannya penyakit dan efektivitas pengobatan. Dua zat kimia yang paling sering digunakan sebagai pemicu diabetes adalah aloksan dan streptozotocin (STZ). Aloksan lebih sering digunakan dalam penelitian karena harganya yang lebih ekonomis dibandingkan dengan streptozotocin (Husna dkk., 2019).

Aloksan merupakan salah satu senyawa diabetogenik yang umum digunakan dalam penelitian untuk menilai potensi antidiabetik, baik dari senyawa tunggal maupun ekstrak tanaman. Zat ini pertama kali berhasil diisolasi oleh Brugnatelli pada tahun 1818, dan karakteristiknya dijelaskan lebih lanjut oleh Frederick Wöhler dan Justus Liebig pada tahun 1838. Penerapan aloksan sebagai pemicu diabetes pada hewan laboratorium pertama kali dilaporkan oleh Dunn dan McLetchie, yang menunjukkan keberhasilan induksi kondisi diabetes pada kelinci percobaan (Wulandari dkk., 2024; Fajarwati dkk., 2023). Senyawa ini merupakan turunan dari asam urat dan memiliki kemampuan merusak sel pankreas secara spesifik melalui proses stres

oksidatif. Dalam waktu 24 hingga 72 jam setelah pemberian, aloksan diketahui menurunkan cadangan glikogen di hati (Husna dkk., 2019).

Diabetes yang dihasilkan melalui pemberian aloksan umumnya termasuk dalam kategori diabetes melitus yang bergantung pada insulin, karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang ditimbulkan. Secara kimia, aloksan merupakan turunan dari urea dan dikenal dengan nama 5,5-dihidroksi pirimidin-2,4,6-trion, memiliki rumus molekul  $C_4H_2N_2O_4$  dan massa molekul relatif sebesar 142,06 (Gambar 3.). Aloksan sering dijadikan standar dalam penelitian untuk mengamati potensi efek penurun glukosa darah suatu bahan uji. Mekanismenya melibatkan induksi nekrosis pada sel  $\beta$  pankreas, sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin. Oleh karena itu, aloksan banyak digunakan sebagai bahan eksperimen dalam model diabetes, terutama pada hewan coba seperti tikus dan mencit (Ighodaro dkk., 2018).



Gambar 3. Struktur kimia aloksan (Ighodaro dkk., 2018).

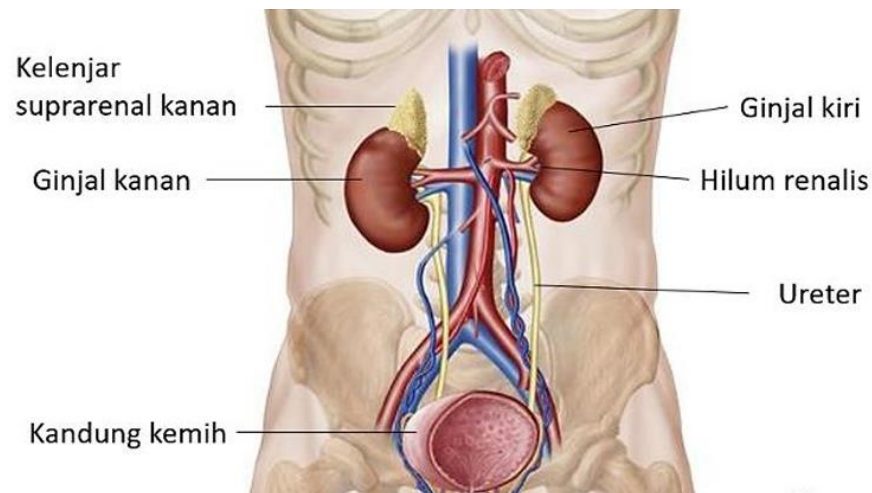
## 2.6 Ginjal

### 2.6.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan sepasang organ berbentuk menyerupai biji kacang merah yang letaknya berada di bagian belakang rongga perut (retroperitoneal), tepatnya di sisi kiri dan kanan tulang belakang sekitar vertebra lumbalis ketiga. Posisi ginjal berada di bagian belakang peritoneum dan menempel langsung pada dinding posterior abdomen,



membentang dari area tengah hingga bawah tulang rusuk. Ukurannya kurang lebih sebanding dengan kepalan tangan, dengan bobot sekitar 200 gram pada orang dewasa. Ginjal kiri biasanya berukuran sedikit lebih besar dibandingkan ginjal kanan (Gambar 4.). Secara umum, panjang ginjal pada laki-laki lebih besar daripada pada perempuan (Alwiyah dkk., 2024).



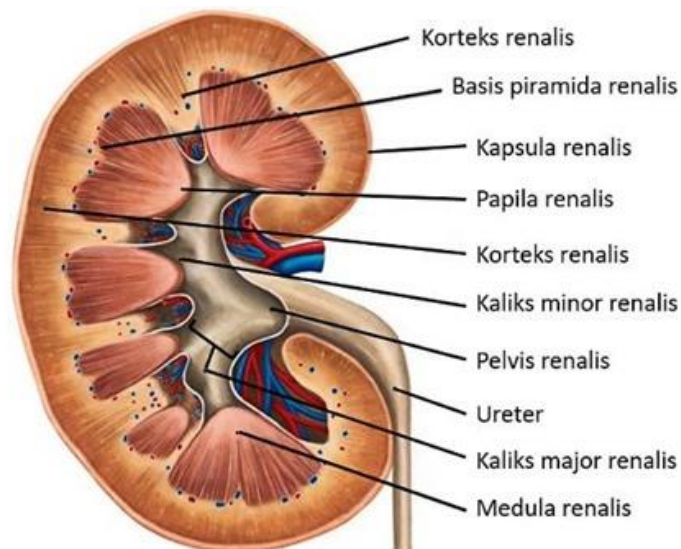
Gambar 4. Anatomi ginjal manusia (Harissya dkk., 2023).

Ginjal dilapisi oleh struktur pelindung yang berperan menjaga bentuk anatominya dan mempertahankan posisinya di dalam rongga tubuh. Menurut Harissya dkk. (2023), lapisan pelindung ini terdiri dari tiga struktur utama yang membungkus ginjal secara berurutan dari luar ke dalam, yaitu:

- a. Lapisan terluar ginjal dikenal sebagai *fascia renalis*, yaitu jaringan ikat yang tersusun atas serat kolagen. Bagian ini dikelilingi oleh jaringan lemak perirenal yang berada di sisi luarnya dan berfungsi sebagai bantalan pelindung.
- b. Tepat di bawah *fascia renalis* terdapat lapisan yang disebut kapsula adiposa renalis atau dikenal juga sebagai jaringan lemak pararenal. Baik jaringan lemak perirenal maupun pararenal memiliki peran penting sebagai bantalan pelindung bagi ginjal sekaligus membantu mempertahankan posisi organ tersebut di dalam rongga abdomen.

- c. Lapisan terdalam yang membungkus ginjal dikenal sebagai kapsula fibrosa. Struktur ini berupa jaringan ikat padat yang tipis dan menempel langsung pada permukaan ginjal, berfungsi memberikan perlindungan dan mempertahankan integritas organ tersebut.

Struktur internal ginjal terbagi menjadi dua bagian utama, yaitu korteks dan medula, yang secara keseluruhan membentuk parenkim ginjal (Gambar 5.). Korteks berada di bagian luar, memiliki warna lebih terang, dan letaknya lebih superfisial. Sementara itu, medula terletak lebih dalam dan tampak lebih gelap, terdiri atas struktur berbentuk kerucut terbalik yang disebut piramida renalis. Di antara piramida-piramida tersebut, terdapat jalinan jaringan korteks yang masuk ke arah medula dan dikenal sebagai kolumna renalis. Satu unit piramida renalis beserta jaringan korteks di sekelilingnya disebut sebagai lobus renalis. Setiap ginjal umumnya memiliki sekitar lima hingga sebelas lobus renalis (Harissya dkk., 2023).



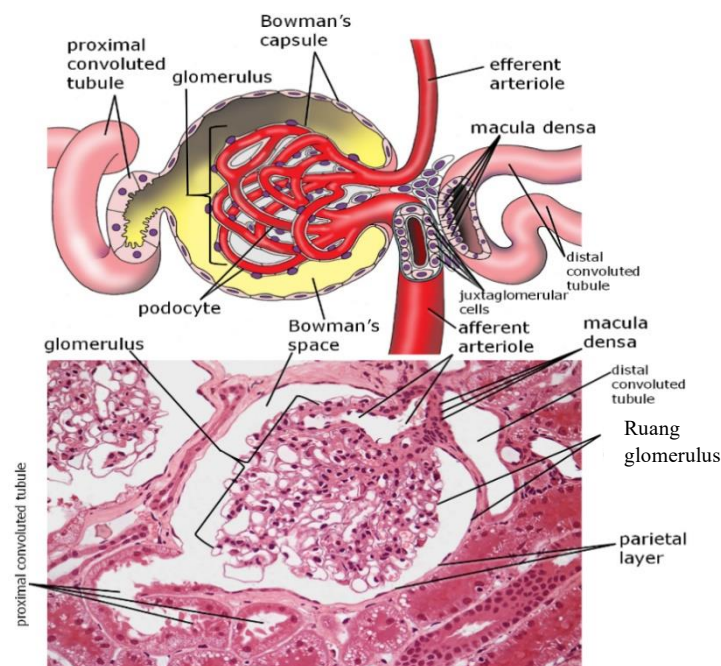
Gambar 5. Struktur bagian dalam ginjal manusia (Harissya dkk., 2023).

### 2.6.2 Histologi Ginjal

Setiap ginjal mengandung antara satu hingga empat juta nefron, yang merupakan unit fungsional utama dalam sistem ekskresi. Nefron terdiri atas glomerulus serta beberapa bagian tubulus, yaitu tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus pengumpul (koligentes). Nefron tersebar pada dua lapisan utama ginjal, yaitu korteks dan medula. Di korteks terdapat glomerulus serta tubulus kontortus proksimal dan distal, sedangkan pada bagian medula ditemukan lengkung Henle dan tubulus pengumpul (Aziza, 2017). Berikut ini penjelasan dari beberapa komponen ginjal.

1. Glomerulus merupakan jaringan kapiler yang tersusun rapat menyerupai gulungan benang, dikelilingi oleh kapsul yang terdiri atas epitel berlapis ganda.
2. Tubulus kontortus proksimal adalah bagian awal dari sistem tubulus nefron yang berkelok-kelok, dengan panjang mencapai sekitar 14 mm dan diameter sekitar 57–60 mikrometer. Dindingnya tersusun atas epitel kuboid selapis atau silindris rendah, dan permukaannya dipenuhi mikrovili yang panjangnya dapat mencapai 1,2 mikrometer dengan jarak antarstruktur sekitar 0,03 mikrometer.
3. Lengkung Henle (*Loop of Henle*) umumnya ditemukan di wilayah medula ginjal dan memiliki diameter hingga 15 mikrometer. Struktur ini berbentuk menyerupai huruf “U” dan terdiri dari bagian yang lebih tebal yang berlanjut ke segmen yang lebih tipis.
4. Tubulus kontortus distal berbeda secara histologis dari bagian proksimal. Sel-sel epitelnya lebih kecil, rendah, dan tidak memiliki brush border. Sitoplasma sel pada bagian ini juga cenderung kurang asidofilik, berbeda dengan bagian proksimal yang memiliki brush border jelas dan sifat asidofilik lebih kuat.

Dengan memahami struktur histologis ginjal secara menyeluruh, khususnya bagian-bagian penting seperti glomerulus, tubulus proksimal, lengkung Henle, dan tubulus distal (Gambar 6.), maka dasar ilmiah dalam menilai perubahan morfologi akibat induksi penyakit maupun pemberian terapi akan menjadi lebih kuat. Pengetahuan ini menjadi landasan penting dalam interpretasi hasil histopatologi, terutama dalam penelitian yang menilai efek intervensi terhadap fungsi dan struktur ginjal, seperti pada studi pengaruh ekstrak daun salam terhadap mencit yang diinduksi aloksan.



Gambar 6. Histologi ginjal manusia (Hartline, 2021).

## 2.7 Tanaman Obat sebagai Terapi Alternatif

### 2.7.1 Konsep Fitoterapi dan Penggunaan Herbal dalam Pengelolaan Hiperglikemia

Fitoterapi merupakan salah satu pendekatan yang menggunakan tanaman obat untuk membantu mengatasi penyakit, termasuk hiperglikemia. Banyak orang mulai mempertimbangkan pengobatan herbal karena efek samping dari obat kimia bisa cukup berat jika dikonsumsi dalam jangka panjang. Selain itu, terapi herbal juga

dianggap lebih terjangkau dan mudah diakses, terutama di daerah dengan fasilitas kesehatan terbatas. Beberapa tanaman diketahui mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang punya efek menurunkan kadar gula darah, menangkal radikal bebas, dan bahkan melindungi sel  $\beta$  pankreas. Senyawa-senyawa ini bekerja dengan cara meningkatkan respons tubuh terhadap insulin dan menghambat kerusakan jaringan akibat stres oksidatif. Karena itu, penggunaan herbal sebagai terapi tambahan dianggap cukup menjanjikan, khususnya untuk pasien diabetes yang membutuhkan pengelolaan jangka panjang secara lebih alami dan aman (Dewi dkk., 2022).

### **2.7.2 Perbandingan Terapi Konvensional dan Alternatif**

Dalam pengelolaan hiperglikemia, terapi konvensional umumnya melibatkan penggunaan obat-obatan sintetik seperti insulin dan antidiabetik oral yang telah terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Namun, terapi ini sering dikaitkan dengan efek samping tertentu dan biaya pengobatan yang relatif tinggi. Sebagai alternatif, banyak penderita diabetes mulai mempertimbangkan penggunaan pengobatan herbal yang berasal dari tanaman obat tradisional (Darfiani dan Morika, 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman seperti daun sirih, daun salam, dan kunyit memiliki kandungan senyawa aktif yang dapat membantu mengontrol kadar gula darah dan meningkatkan fungsi pankreas. Penggunaan tanaman herbal sebagai bahan pengobatan sebaiknya berasal dari budidaya yang alami atau ditanam dengan cara yang ramah lingkungan. Tanaman tersebut harus bebas dari kontaminasi bahan kimia sintetis dan diolah secara alami, tanpa tambahan zat berbahaya. Tujuan dari pendekatan ini adalah untuk meminimalkan

risiko efek samping yang kerap muncul akibat konsumsi obat-obatan farmasi secara terus-menerus (Arbilla dkk., 2023).

### 2.7.3 Tantangan dan Prospek Terapi Herbal

Beberapa tanaman obat telah menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan kesehatan penderita diabetes. Namun, tantangan utama dalam penerapan terapi ini adalah kurangnya penelitian yang sistematis dan berbasis bukti mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan herbal secara luas. Selain itu, dosis yang tepat dan kemungkinan interaksi dengan obat konvensional masih perlu diteliti lebih lanjut. Meskipun demikian, prospek terapi herbal cukup menjanjikan, terutama sebagai pelengkap terapi konvensional (Abdullah, 2024).

## 2.8 Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

### 2.8.1 Klasifikasi dan Morfologi

Menurut POWO (2025), klasifikasi tanaman salam sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Streptophyta
Kelas	: Equisetopsida
Subkelas	: Magnoliidae
Ordo	: Myrtales
Famili	: Myrtaceae
Genus	: <i>Syzygium</i>
Species	: <i>Syzygium polyanthum</i>



Gambar 7. Daun salam (*Syzygium polyanthum*).

Tanaman salam umumnya tumbuh di dataran rendah hingga daerah berketinggian sekitar 5 hingga 1000 meter di atas permukaan laut. Bunga tanaman ini umumnya bersifat hermaphrodit, dengan struktur kelopak dan mahkota yang jelas. Bunga salam memiliki banyak benang sari, dan dalam beberapa kasus, kelopaknya tersusun berhadapan dengan mahkota. Daunnya berbentuk lonjong hingga elips, kadang menyerupai bentuk telur terbalik, dengan pangkal yang meruncing dan ujung yang tumpul (Gambar 7.). Ukuran daun bervariasi, dengan panjang sekitar 50–150 mm dan lebar antara 35–65 mm, serta memiliki 6 hingga 10 tulang daun lateral. Panjang tangkai daunnya berkisar antara 5 hingga 12 mm (Meldawati, 2022).

### 2.8.2 Kandungan Fitokimia

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung sejumlah senyawa fitokimia aktif yang berpotensi sebagai agen terapeutik. Kandungan utamanya meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, betasianin, tanin, steroid, terpenoid, fenol, kardio glikosida, dan kuinon (Kusuma dkk., 2011 ; Herlianto dkk., 2023). Daun muda dan buah mentah tanaman ini juga dilaporkan mengandung senyawa triterpenoid, alkaloid, dan flavonoid dalam jumlah yang signifikan. Ekstrak metanol dari daun salam tercatat memiliki kadar total fenolik dan flavonoid tertinggi dibandingkan

dengan pelarut lain seperti air atau metanol–air. Selain itu, analisis lebih lanjut juga mengidentifikasi senyawa seperti asam hidroksikavikol yang memiliki aktivitas penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, salah satu enzim kunci dalam regulasi kadar gula darah. Beberapa senyawa lain seperti asam 3,4,5-trihidroksi benzoat dan turunannya juga telah ditemukan melalui teknik kromatografi. Senyawa-senyawa ini diyakini berperan dalam aktivitas antidiabetes, antioksidan, dan antiinflamasi daun salam (Ismail dan Ahmad, 2019).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) (Herlianto dkk., 2023)

Uji Fitokimia	Hasil Uji	Metoda / Reagen
Alkaloid	+	Mayer / Wagner
Flavonoid	+	NaOH
Saponin	+	Foam
Antosianin	-	NaOH
Betasianin	+	NaOH
Tanin	+	<i>Ferric Chloride</i>
Steroid	+	Liebermann Burchard
Terpenoid	+	Liebermann Burchard
Fenol	+	Folin Ciocalteu
Kumarin	-	NaOH & Kloroform
Glikosida	-	<i>Modified Borntrager</i>
Kardio Glikosida	+	Keller Kiliani
Kuinon	+	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>

Keterangan: (+) = mengandung golongan senyawa, (-) = tidak mengandung senyawa.

Senyawa fitokimia yang diuji diketahui memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat secara medis dan fisiologis (Tabel 1). Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki beragam efek, termasuk sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antialergi, antimutagenik, serta mampu memperlebar pembuluh darah. Sementara itu, saponin menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar kolesterol dan membantu mengontrol kadar gula darah (Kusuma dkk., 2011). Flavonoid yang terkandung dalam daun salam diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Zat ini berperan dalam menetralkan radikal bebas yang dapat merusak sel  $\beta$  pankreas, sehingga membantu mencegah kerusakan lebih lanjut pada sel tersebut. Dengan demikian,



sel  $\beta$  yang masih bertahan tetap dapat menjalankan fungsinya. Selain itu, aktivitas antioksidan ini juga diyakini mampu menjaga keberlangsungan sel  $\beta$  yang masih sehat dan memungkinkan terjadinya proses regenerasi melalui mitosis (Suryani dkk., 2013).

Berdasarkan penelitian Sinata dkk. (2023), Pemberian infusa daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah pada mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) yang sebelumnya diinduksi secara oral menggunakan glukosa. Efek penurunan glukosa darah diamati pada penggunaan infusa dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40%, yang masing-masing menunjukkan kemampuan menurunkan kadar glukosa secara signifikan pada model hewan tersebut. Menurut Hikmah dkk. (2016), saat ekstrak daun salam dikombinasikan dengan obat antidiabetes oral seperti glibenklamid, efek penurunan kadar glukosa darah menjadi lebih kuat. Oleh karena itu, kombinasi antara glibenklamid dan ekstrak daun salam dapat menjadi pilihan dalam pengelolaan diabetes. Namun, penggunaan kombinasi ini tetap perlu dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan, terutama jika digunakan dalam jangka waktu lebih dari dua minggu.

## 2.9 Metode Ekstraksi Bahan Alam

Ekstraksi merupakan proses pemisahan senyawa bioaktif dari bahan alam menggunakan pelarut tertentu berdasarkan perbedaan tingkat kepolaran senyawa. Pemilihan metode ekstraksi sangat berpengaruh terhadap rendemen dan jenis senyawa bioaktif yang dihasilkan. Beberapa metode ekstraksi yang umum digunakan dalam penelitian bahan tumbuhan antara lain maserasi, soxhlet, dan refluks (Maryam dkk., 2023). Metode maserasi dilakukan dengan cara merendam simplisia dalam pelarut pada suhu ruang dalam jangka waktu tertentu, sehingga senyawa aktif dapat terlarut secara perlahan tanpa melibatkan pemanasan tinggi. Metode ini memiliki kelebihan berupa

prosedur yang sederhana, penggunaan peralatan yang relatif mudah, serta mampu mempertahankan stabilitas senyawa bioaktif yang bersifat termolabil (Susanty & Bachmid, 2016).

Berbeda dengan maserasi, metode soxhlet dan refluks menggunakan pemanasan berulang untuk mempercepat proses ekstraksi, sehingga dapat menghasilkan kandungan senyawa tertentu yang lebih tinggi dalam waktu yang lebih singkat (Gita dkk., 2024; Maryam dkk., 2023). Berdasarkan penelitian Maryam dkk (2023) menunjukkan bahwa perbedaan metode ekstraksi dapat menghasilkan variasi kandungan flavonoid dan aktivitas antioksidan yang berbeda meskipun menggunakan pelarut yang sama.

Selain metode, pemilihan pelarut juga berperan penting dalam proses ekstraksi. Pelarut etanol banyak digunakan dalam penelitian bahan alam karena bersifat semi-polar, sehingga mampu mengekstraksi senyawa polar dan nonpolar seperti flavonoid, tanin, dan senyawa fenolik. Etanol juga relatif aman, mudah menguap, serta tidak bersifat toksik, sehingga sesuai digunakan dalam penelitian biologi dan farmasi (Maryam dkk., 2023).

## **2.10 Optimalisasi Dosis dan Evaluasi Histopatologi**

### **2.10.1 Optimalisasi Dosis**

Penentuan dosis optimal dalam terapi herbal sangat penting untuk memastikan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan risiko efek samping. Meskipun obat herbal sering dianggap aman karena berasal dari bahan alami, penggunaan tanpa dosis yang tepat dapat menyebabkan ketidakefektifan atau bahkan menimbulkan efek toksik. Selain itu, dosis yang tepat juga menjadi perhatian serius karena kesalahan dalam menentukan dosis dengan tepat atau penggunaan yang tidak benar dapat berdampak negatif pada kesehatan (Taib dkk., 2021). Sinata dkk. (2023) melaporkan dosis optimal infusa daun salam yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang

diinduksi glukosa adalah konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. Penggunaan ekstrak daun salam yang dikombinasikan dengan terapi konvensional seperti glibenklamid terbukti menunjukkan efek hipoglikemia yang kuat (Hikmah dkk., 2016). Kemungkinan interaksi antara obat herbal dan terapi konvensional perlu diperhatikan karena dapat memengaruhi hasil pengobatan maupun menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh sebab itu, aspek keamanan, ketepatan dosis, serta potensi interaksi farmakologis perlu dipertimbangkan secara cermat sebelum penggunaan secara bersamaan (Aprianti dkk., 2024).

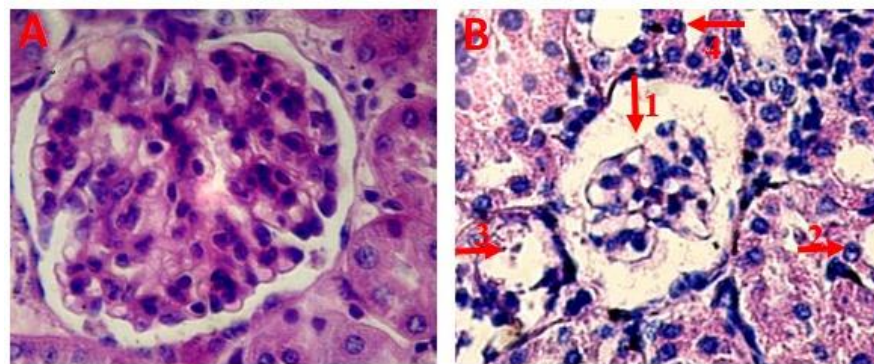
### **2.10.2 Parameter Toksisitas dan Efektivitas**

Penentuan parameter toksisitas dan efektivitas merupakan langkah krusial dalam pengembangan terapi berbasis herbal untuk memastikan keamanan dan manfaat klinisnya. Uji toksisitas akut dan subkronik sering digunakan untuk mengevaluasi potensi efek samping dari ekstrak tanaman obat. Salah satu parameter utama dalam uji toksisitas akut adalah nilai  $LD_{50}$ , yang menunjukkan dosis yang menyebabkan kematian pada 50% populasi hewan uji. Nilai  $LD_{50}$  ini memberikan gambaran awal mengenai tingkat keamanan suatu senyawa. Sebagai contoh, penelitian terhadap ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus*) menunjukkan bahwa nilai  $LD_{50}$  dapat digunakan untuk menilai potensi toksisitas akut suatu kandidat obat atau ekstrak. Sedangkan toksisitas subkronik dilakukan untuk mengetahui efek toksik beserta hubungannya antara dosis berulang dan toksisitas dalam jangka waktu tertentu (Putra dkk., 2023).

### **2.10.3 Indikator Histologis Kerusakan Ginjal Akibat Diabetes**

Hasil pengamatan histologis jaringan ginjal menunjukkan adanya perbedaan yang jelas antara kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) dan kontrol positif (diinduksi agen diabetogenik). Pada kelompok

kontrol negatif, struktur ginjal seperti kapsula Bowman, glomerulus, tubulus proksimal, dan tubulus distal terlihat dalam kondisi normal tanpa adanya indikasi kerusakan. Sel podosit juga ditemukan dalam jumlah yang melimpah, menandakan fungsi filtrasi ginjal yang masih optimal. Sebaliknya, pada kelompok kontrol positif, terjadi berbagai perubahan morfologis yang mencerminkan kerusakan ginjal akibat paparan agen diabetogenik. Ditemukan lisis pada kapsula Bowman, atrofi glomerulus, serta degenerasi hidrofis yang signifikan. Selain itu, terdapat endapan protein dan edema pada tubulus proksimal, serta jumlah sel podosit yang sangat menurun, yang semuanya menunjukkan adanya gangguan fungsi filtrasi dan kerusakan struktural ginjal secara menyeluruh (Gambar 8.) (Ukratalo dan Sangdji, 2023).



Gambar 8. Histopatologi ginjal mencit dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* dan perbesaran 400x. (A) kontrol negatif dan (B) kontrol positif. 1) atrofi glomerulus, 2) degenerasi hidrofis tubulus proksimal, 3) endapan protein tubuli, dan 4) edema tubulus proksimal (Ukratalo dan Sangdji, 2023).

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus sampai dengan November 2025 di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung (Unila) untuk pemeliharaan dan perlakuan hewan uji, penginduksian aloksan pada mencit, pemberian ekstrak daun salam pada mencit. Untuk pembuatan ekstrak daun salam dilakukan di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi, FMIPA, Unila dan pembuatan preparat histopatologi ginjal mencit dilakukan di Laboratorium Patologi, Balai Veteriner, Bandar Lampung.

#### 3.2 Alat dan Bahan

##### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas ukur, *beaker glass*, Erlenmeyer, corong, batang pengaduk, kertas saring, gelas objek, mikrotom, mesin penggiling, aluminium foil, botol, kulkas, dan evaporator yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak daun salam. Kandang mencit, tempat makan dan minum yang digunakan dalam proses pemeliharaan mencit. Timbangan digital, *glucometer strips*, seperangkat alat bedah, sonde lambung, botol film, dan alat tulis. Perlengkapan alat mikroteknik (*embedding cassette*, *waterbath*, inkubator, *staining jar*, dan mikrotom), mikroskop binokuler, gelas benda, gelas penutup, dan kamera yang digunakan dalam proses pengamatan histopatologi ginjal mencit.

### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang diperoleh dari kebun yang berlokasi di Jalan Pramuka gang Dipangga V. Alokstan, akuadest, etanol 96%, kloroform, CMC Na 1%, kapas, dan sekam. Bahan pembuatan preparat mikroteknik (xilol, alkohol bertingkat, paraffin, larutan pewarna (Harris *Haematoxylin Eosin* dan kanada balsam), HCl fisiologis, larutan Bouin, pellet (rat bio), dan air mineral.

### 3.3 Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan untuk penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus* L.) strain wistar jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 25-35 gram yang diperoleh dari Mini Mouse Bandar Lampung.

### 3.4 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas: Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak etanol daun salam dengan dosis yang berbeda yaitu 150 mg/gBB, 250 mg/gBB, dan 350 mg/gBB.
2. Variabel terikat: Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi ginjal, berat badan dan kadar glukosa darah.
3. Variabel terkendali: Variabel terkendali pada penelitian ini adalah strain mencit, jenis kelamin jantan berusia 2-3 bulan dan berat badan 25-35 gram, makanan berupa pellet, dan minum berupa air mineral setiap hari.

### 3.5 Metode Penelitian

#### 3.5.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang dilakukan selama 14 hari dengan menggunakan 5 kelompok perlakuan dan masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 ulangan.

Modifikasi dari Meldawati (2022), pemberian dosis ekstrak daun salam pada kelompok perlakuan tersebut, yaitu:

1. Kelompok kontrol yang hanya diberi makan dan minum, sebagai kontrol.
2. Kelompok kontrol yang hanya diinduksi aloksan 150 mg/gBB 2 hari sekali selama 6 hari.
3. Kelompok perlakuan 1 (P1): kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/gBB 2 hari sekali selama 6 hari dan ekstrak daun salam dengan dosis 150 mg/gBB 1 kali sehari selama 14 hari.
4. Kelompok perlakuan 2 (P2): kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/gBB 2 hari sekali selama 6 hari dan ekstrak daun salam dengan dosis 250 mg/gBB 1 kali sehari selama 14 hari.
5. Kelompok perlakuan 3 (P3): kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/gBB 2 hari sekali selama 6 hari dan ekstrak daun salam dengan dosis 350 mg/gBB 1 kali sehari selama 14 hari.

### **3.5.2 Pelaksanaan Penelitian**

#### **3.5.2.1 Pembuatan Ekstrak Daun Salam**

Metode ekstraksi yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang diperoleh dari kebun yang berlokasi di Jalan Pramuka gang Dipangga V dengan kriteria daun yang masih segar kemudian dicuci dengan air mengalir hingga bersih untuk menghilangkan kotoran dan mikroba yang menempel pada tumbuhan kemudian dibilas menggunakan akuades.

Setelah itu daun salam dikering anginkan pada suhu ruang sampai air pada permukaan daun salam mengering. Proses selanjutnya, daun salam yang sudah dikering anginkan, dihaluskan dengan menggunakan blender dan disaring untuk mendapatkan serbuk halus. Kemudian serbuk tersebut

dimasukkan kedalam *beaker glass* lalu dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% sampai terendam sepenuhnya. Selanjutnya larutan tersebut didiamkan selama 1 x 24 jam dan dibiarkan ditempat sejuk terlindung dari cahaya matahari sambil diaduk sesekali. Hasil ekstraksi etanol tersebut disaring sehingga diperoleh filtrat. Filtrat ini kemudian dievaporasi kasar berbentuk pasta yang digunakan sebagai bahan percobaan dalam penelitian ini.

#### **3.5.2.2 Pembuatan CMC Na 1%**

CMC Na seberat 1 gram ditambahkan ke dalam mortar berisi 10 mL air panas, lalu didiamkan selama sekitar 15 menit. Setelah itu, campuran tersebut digerus hingga merata, kemudian diencerkan secara bertahap menggunakan aquades. Selanjutnya, larutan dipindahkan ke dalam gelas beaker dan ditambahkan aquades hingga mencapai volume total 100 mL (Gultom & Rahmawati, 2023).

#### **3.5.2.3 Pemeliharaan Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus* L.) strain wistar berumur sekitar 2–3 bulan dengan rata-rata berat badan 30 gram. Sebanyak 25 ekor mencit dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 5 ekor, sesuai dengan rancangan percobaan yang telah ditentukan. Setiap kelompok ditempatkan dalam kandang terpisah dengan alas berisi sekam yang diratakan. Mencit diberi pakan standar berupa pelet dan air mineral yang tersedia secara *ad libitum* setiap hari. Sebelum perlakuan, seluruh hewan uji menjalani proses aklimatisasi selama 7 hari untuk beradaptasi dengan lingkungan laboratorium. Selama



masa aklimatisasi, mencit yang mengalami gejala sakit, mati, atau mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% akan dikeluarkan dari penelitian (Hasanah, 2015).

### 3.5.3 Perlakuan Terhadap Hewan Uji

#### 3.5.3.1 Induksi Aloksan pada Mencit

Setiap mencit ditimbang terlebih dahulu sebelum diberi perlakuan untuk menentukan jumlah aloksan yang akan diinduksikan. Dosis aloksan yang diinduksikan pada mencit adalah 150 mg/gBB (Ighodaro dkk., 2018). Sebelum penginduksian aloksan pada mencit, mencit harus dipuasakan selama 8 jam tanpa diberikan makanan kecuali air minum yang bertujuan untuk mengosongkan lambung mencit sehingga absorpsi obat dapat sempurna dan obat tidak berinteraksi dengan makanan di lambung yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada setiap mencit yang digunakan. Setelah pemeriksaan glukosa darah berlangsung selama 2 jam, aloksan diinduksikan pada mencit dengan disuntikan secara intraperitoneal 2 hari sekali selama 6 hari (modifikasi dari Fatmawati, 2024).

1. Dosis aloksan yang digunakan = 150 mg/gBB

Rata-rata berat badan mencit yang digunakan

= 30 gram = 0,03 kg.

Dosis aloksan yang diberikan (mg)

= 150 mg/kg x 0,03 kg = 4,5 mg/30 gBB.

Total aloksan yang digunakan

= 4,5 mg x 20 (mencit) x 3 (hari) = 270 mg = 0,27 gram.

Maka pemberian larutan secara oral pada mencit (volume)

= berat badan mencit x persen pemberian

$$= 30 \text{ gram} \times 0,1 \%$$

$$= 30 \text{ gram} \times \frac{x}{1000 \text{ g}} = 0,03 \text{ mL}$$

Total volume larutan aloksan yng digunakan selama 3 hari

$$= 0,03 \times 20 \text{ (mencit)} \times 3 \text{ (hari)} = 1,8 \text{ mL.}$$

Stok dosis aloksan yang digunakan selama 3 hari yaitu:

$$0,27 \text{ gram aloksan} + 1,8 \text{ mL CMC Na } 1\%.$$

### 3.5.3.2 Pemberian Ekstrak Daun Salam

Pemberian ekstrak daun salam pada penelitian ini dilakukan secara peroral menggunakan sonde lambung setelah proses induksi aloksan selesai. Pemberian ekstrak dilakukan selama 14 hari. Setiap kelompok perlakuan diberi ekstrak daun salam dengan dosis yang berbeda sesuai dengan rancangan penelitian. Ekstrak dalam volume maksimum dengan pemberian ekstrak pada mencit secara peroral yaitu 1% berat badan (Purwanti, 2019). Perhitungan pemberian ekstrak daun salam setiap kelompok perlakuan sebagai berikut.

1. Dosis 150 mg/gBB (P1)

$$\frac{150}{1000 \text{ g}} \times \frac{x}{30 \text{ g}}$$

$$x = 4,5 \text{ mg/30gBB}$$

2. Dosis 250 mg/gBB (P2)

$$\frac{250}{1000 \text{ g}} \times \frac{x}{30 \text{ g}}$$

$$x = 7,5 \text{ mg/30gBB}$$

3. Dosis 350 mg/gBB (P3)

$$\frac{350}{1000 \text{ g}} \times \frac{x}{30 \text{ g}}$$

$$x = 10,5 \text{ mg/30gBB}$$

Jumlah ekstrak daun salam yang digunakan untuk pembuatan stok selama 14 hari yaitu sebagai berikut:

$$P1 = 4,5 \text{ mg} \times 5 \text{ (mencit)} \times 14 \text{ (hari)} = 315 \text{ mg} = 0,315 \text{ gram}$$

$$P2 = 7,5 \text{ mg} \times 5 \text{ (mencit)} \times 14 \text{ (hari)} = 525 \text{ mg} = 0,525 \text{ gram}$$

$$P3 = 10,5 \text{ mg} \times 5 \text{ (mencit)} \times 14 \text{ (hari)} = 735 \text{ mg} = 0,735 \text{ gram}$$

Pemberian ekstrak secara oral pada mencit (volume)

$$\text{Volume pemberian} = \text{berat badan} \times \text{persen pemberian}$$

$$= 30 \text{ gram} \times 1\%$$

$$= 30 \text{ gram} \times \frac{x}{100 \text{ g}} = 0,3 \text{ mL}$$

$$\text{Total volume} = 0,3 \times 5 \text{ (mencit)} \times 14 \text{ (hari)}$$

$$= 21 \text{ mL}$$

Pembuatan stok untuk masing-masing perlakuan ekstrak daun salam selama 14 hari yaitu:

$$\text{Dosis P1} = 0,315 \text{ gram ekstrak daun salam} + 21 \text{ mL CMC Na } 1\%$$

$$\text{Dosis P2} = 0,525 \text{ gram ekstrak daun salam} + 21 \text{ mL CMC Na } 1\%$$

$$\text{Dosis P3} = 0,735 \text{ gram ekstrak daun salam} + 21 \text{ mL CMC Na } 1\%$$

### 3.5.3.3 Pengukuran Berat Badan Mencit

Berat badan mencit ditimbang pada hari ke - 1, 10, dan 25 pada seluruh mencit kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Hasil pengukuran dicatat dan dibandingkan untuk setiap kelompok perlakuan.

### 3.5.3.4 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah mencit dalam penelitian ini dilakukan sebanyak 3 kali. Pemeriksaan pertama dilakukan pada

mencit normal yang akan diinduksi dengan aloksan, bertujuan untuk mengetahui kadar glukosa awal mencit. Pemeriksaan kedua dilakukan pada mencit yang sudah diinduksi dengan aloksan, bertujuan untuk mengetahui peningkatan kadar glukosa darah mencit. Pemeriksaan ketiga dilakukan pada mencit yang diberi perlakuan dengan ekstrak daun salam, bertujuan untuk mengetahui perubahan kadar glukosa darah mencit dari perlakuan yang diberikan. Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan menggunakan *glucose* meter (*Easy Touch*).

Sebelum dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah, mencit sebelumnya dipuasakan selama 8 jam. Ujung ekor mencit disterilkan menggunakan alkohol 70% kemudian dilukai sedikit. Darah yang keluar dari bagian ekor mencit yang dilukai kemudian diteteskan pada kotak sensor pada strip *glucose* meter yang sebelumnya telah dimasukkan ke *glucose* meter. Setelah beberapa saat kemudian muncul angka pada layar *glucose* meter, angka yang muncul menunjukkan kadar glukosa darah mencit tersebut yang dinyatakan dalam satuan mg/dL. Strips yang digunakan dalam pemeriksaan kadar glukosa darah hanya dapat digunakan untuk satu kali percobaan.

#### **3.5.3.5 Pembuatan Preparat Histopatologi Ginjal Mencit**

Setelah dilakukan pembedahan pada mencit kemudian dilakukan pembuatan preparat histopatologi ginjal dengan metode paraffin dan pewarnaan *Haematoxylin Eosin* (HE). Berdasarkan Purwanti (2019) dan Suhita dkk. (2013), prosedur pembuatannya adalah sebagai berikut:

1. Fiksasi

Organ ginjal difiksasi dengan menggunakan larutan Netral Buffer Formalin 10% selama 3 jam dan dicuci dengan air

mengalir sebanyak 3-5 kali. Kemudian dipotong dan dimasukkan ke dalam tempat spesimen yang terbuat dari plastik.

2. Dehidrasi

Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi pada alkohol konsentrasi bertingkat yaitu alkohol 70%, 80%, 90% alkohol absolute I, absolute II masing-masing 2 jam.

3. Penjernihan

Perendaman potongan jaringan pada xilol I, dan xilol II, masing-masing selama 1 jam secara bergantian dan beurutan. Tujuan penjernihan adalah untuk menghilangkan alkohol dan menjernihkan jaringan.

4. Impregnasi/infiltrasi

Impregnasi dengan menggunakan paraffin cair I selama 1 jam dalam oven suhu 60°C, lalu dipindahkan ke paraffin cair II selama 1 jam kembali dalam oven suhu 60°C.

5. *Embedding*

Jaringan yang telah melalui tahap *clearing* kemudian ditempatkan ke dalam cetakan logam. Selanjutnya, paraffin cair dengan suhu sekitar 58°C dituangkan hingga seluruh jaringan terendam, lalu ditutup menggunakan *embedding cassette*. Cetakan dibiarkan hingga mulai mengeras pada suhu ruang, kemudian dimasukkan ke dalam lemari es selama kurang lebih 10 menit untuk mempercepat proses pengerasan. Setelah padat, blok paraffin yang telah berisi jaringan dilepaskan dari cetakan logam. Blok ini kemudian siap untuk dilakukan pemotongan menggunakan mikrotom guna memperoleh irisan jaringan dengan ketebalan 4-5 mikrometer untuk keperluan preparat histologis.

6. Pemotongan

Pemotongan blok paraffin dilakukan di ruang bersuhu rendah untuk menjaga kestabilan jaringan. Tahap awal

berupa pemotongan kasar, kemudian dilanjutkan dengan pemotongan halus menggunakan ketebalan sekitar 4–5 mikrometer. Proses ini dilakukan menggunakan mikrotom tipe rotary yang dilengkapi dengan pisau sekali pakai (*disposable knife*). Setelah diperoleh irisan jaringan, dipilih potongan yang paling representatif dan utuh. Potongan tersebut kemudian dipindahkan ke dalam *waterbath* hangat selama beberapa detik hingga mengambang secara sempurna. Dengan teknik menyerok, potongan diangkat menggunakan kaca objek yang bersih, lalu diletakkan dengan hati-hati di bagian tengah atau sepertiga atas/bawah slide. Selama proses ini, penting untuk memastikan tidak ada gelembung udara yang terperangkap di bawah jaringan agar hasil pewarnaan tidak terganggu.

#### 7. *Staining*

*Staining* (pewarnaan) dengan Meyer Hematoksilin Eosin setelah jaringan melekat sempurna pada slide kemudian dipilih yang terbaik. Selanjutnya secara berurutan slide dimasukan ke dalam zat kimia di bawah ini dengan waktu sebagai berikut:

1. Slide dimasukkan ke dalam xilol I, II. Masing-masing dilakukan selama 1 menit.
2. Slide dimasukkan ke dalam alkohol absolut 1, 90%, 80%, dan 75% masing-masing 1 menit..
3. Slide dicuci dengan akuadest selama 1 menit.
4. Slide dimasukkan ke dalam bahan pewarna preparat meyer hematoksilin selama 5-7 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 5 menit.
5. Slide dimasukkan ke dalam  $\text{Li CO}_3$  selama 3 menit, untuk memperjelas warna.
6. Slide dimasukkan ke dalam alkohol 95% sebanyak 10 celupan.

7. Slide dimasukkan ke dalam eosin selama 3 menit.  
Setelah itu dimasukkan ke dalam alkohol 80%, alkohol 90% dan alkohol absolut masing-masing sebanyak 10 celupan.
8. Slide dicelupkan ke dalam xilol I, II, dan III, masing-masing dilakukan selama 5 menit.

#### 8. *Mounting*

Setelah tahap pewarnaan selesai dilakukan, slide diletakkan di permukaan datar yang telah dialasi tisu. Selanjutnya, ditetesi dengan media *mounting* berupa kanada balsam. Penutupan slide dilakukan dengan meletakkan *cover glass* secara perlahan dan hati-hati, dengan tujuan menghindari terbentuknya gelembung udara di bawah jaringan yang dapat mengganggu kualitas pengamatan mikroskopis.

#### 9. Pengamatan

Slide diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 40x.

### 3.5.3.6 Pengamatan Histopatologi Ginjal Mencit

Pengamatan preparat dilakukan dengan membandingkan gambaran kerusakan ginjal melalui pengamatan mikroskopis menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x pada seluruh lapang pandang (Hartline, 2021).

Kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh adanya pengaruh agen diabetogenik yang paling mudah diamati adalah jarak ruang glomerulus, derajat kerusakan sel glomerulus, kerusakan sel tubulus, dan perubahan histopatologi seperti pembengkakan sel tubulus, infiltrasi sel radang, dan nekrosis sel (Muhartono dkk., 2016).

### 3.5.3.7 Pengumpulan Data

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah:

1. Mengukur kadar glukosa darah dan berat badan mencit pada seluruh kelompok perlakuan.
2. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop cahaya terhadap struktur mikroskopis ginjal dengan derajat kerusakan sel glomerulus, jarak ruang glomerulus dan kerusakan sel tubulus dan perubahan histopatologi seperti pembengkakan sel tubulus, infiltrasi sel radang, dan nekrosis sel. Kemudian dilakukan pemotretan dengan menggunakan foto mikrograf.

## 3.6 Analisis Data

### 3.6.1. Data Kuantitatif

Hasil pengukuran kadar glukosa darah dan berat badan dilakukan analisis secara statistik untuk menentukan pengaruh signifikan yang terjadi setelah perlakuan dosis ekstrak daun salam. Analisis data pada penelitian ini menggunakan *Repeated Measures* ANOVA untuk menganalisis pengaruh waktu pengukuran dan uji lanjut antar waktu dilakukan menggunakan metode Bonferroni. Data selisih kadar glukosa darah dan berat badan dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis dan uji lanjut Mann-Whitney U untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan antara dua kelompok dari semua kelompok. Interpretasi signifikan jika nilai  $p < 0,05$ .

Data hasil scoring kerusakan pada glomerulus, tubulus kontortus distal, tubulus kontortus proksimal, dan jarak ruang glomerulus, dianalisis menggunakan uji non-parametrik Kruskal Wallis untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan pada semua kelompok. Uji Mann-Whitney U digunakan sebagai uji lanjut untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan antara dua kelompok dari semua kelompok. Interpretasi signifikan jika nilai  $p < 0,05$ .



### 3.6.2 Data Kualitatif

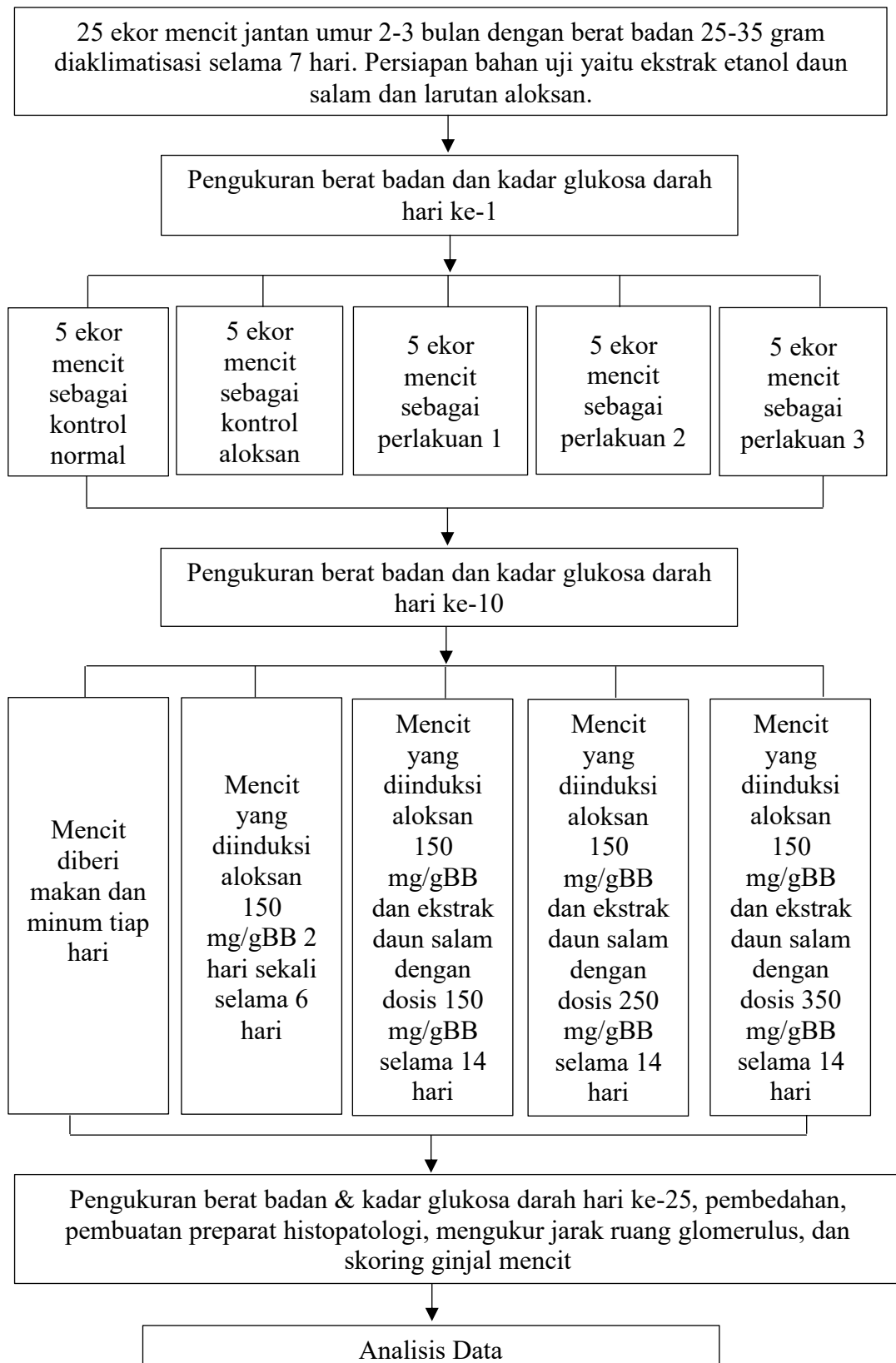
Hasil pengamatan histopatologi ginjal mencit di bawah mikroskop dianalisis secara deskriptif kuantitatif berdasarkan tingkat kerusakan yang terjadi sebelum dan setelah perlakuan (Tabel 2.).

Tabel 2. Skoring Kerusakan Histopatologi Ginjal (Muhartono dkk., 2016)

Jenis Kerusakan		Skor	Keterangan
Glomerulus	Tubulus		
Normal	Normal	0	Tidak terdapat kerusakan pada sel glomerulus dan tubulus.
Infiltrasi sel radang	Infiltrasi sel radang	1	Terdapat akumulasi sel limfosit pada glomerulus dan tubulus.
Edema spatium bowman	Pembengkakan sel epitel tubulus	2	Edema spatium bowman ditandai dengan pelebaran pada ruang bowman. Sedangkan, pembengkakan terjadi pada sel epitel tubulus.
Nekrosis	Nekrosis	3	Sel glomerulus dan tubulus tidak utuh, tampak keriput dan lebih padat, tidak vasikuler, inti berwarna gelap dan berukuran kecil, serta terpecah menjadi beberapa gumpalan.

Tingkat kerusakan ginjal dinilai berdasarkan jenis kerusakan paling parah yang ditemukan, kemudian dihitung secara keseluruhan dari jumlah kerusakan pada struktur glomerulus dan tubulus ginjal, dengan sistem skoring yang berkisar antara 0 hingga 3.

### 3.7 Diagram Alir Penelitian



Gambar 9. Diagram alir penelitian.

## **V. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) selama 14 hari pada mencit (*Mus musculus* L.) semakin tinggi konsentrasi yang diberikan semakin:

1. Efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.).
2. Efektif terhadap perbaikan histopatologi pada nefron yaitu perbaikan jarak ruang glomerulus dengan bowman kapsula.

### **5.2 Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran untuk penelitian selanjutnya yaitu sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan analisis tambahan seperti profil lipid, dan kadar malondialdehid untuk mendapatkan gambaran yang lebih lengkap mengenai mekanisme kerja dari ekstrak daun salam.
2. Penambahan waktu pemberian dan uji toksisitas ekstrak daun salam untuk mengamati efektivitasnya dalam jangka waktu yang lebih lama.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, D. (2024). Literatur Review Terapi Herbal Pada Penyakit Diabetes Anak. *Journal of Public Health Science*. 1(2), 110-118.
- American Diabetes Association (ADA). (2018). Standard of medical care in diabetes-2018. *The journal of Clinical and Applied Research and Education*. 41, S1.
- Alwiyah, F., Rudiyanto, W., Anggraini, D. I., & Windarti, I. (2024). Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. *Medical Profession Journal of Lampung*. 14(2), 285-289.
- Aprianti, N. A., Kusteja, N. F., Nurfitriyani, E., & Adnani, Q. E. S. (2024). Manfaat dan Tantangan Penggunaan Herbal pada Masa Nifas: Scoping Review. *Jurnal Kesehatan Vokasional*. 9(3), 172-186.
- Arbilla, A. H., Cahyani, I. L., & Faatin, F. (2023). Tanaman herbal penurunan glukosa darah pada penderita Diabetes Melitus. *Nautical: Jurnal Ilmiah Multidisiplin*. 2(3), 192-5.
- Aziza, L. (2017). *Pemeriksaan Struktur dan Fungsi Ginjal*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Aziz, M. A. A., Badary, D. M., & Hussein, M. R. A. (2017). Renal damage following Alloxan-induced diabetes is associated with generation of reactive oxygen species, alterations of p53, TGF- $\beta$ 1, and extracellular matrix metalloproteinases in rats. *Cell Biol Int*. 41(5), 525-533.
- Baynest, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*. 6(5), 1-9.
- Darfiani, P., & Morika, H. D. (2021). Daun Sirsak Menurunkan Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Endurance*. 6(1), 113-119.
- Dewi, N. L. K. A. A., Prameswari, P. N. D., Cahyaningsih, E., Megawati, F., Agustini, N. P. D., & Juliadi, D. (2022). Review: Pemanfaatan tanaman sebagai fitoterapi pada diabetes mellitus. *Usadha*. 2(1), 31-42.

- Dewi, N., Supriyadi, S., & Cita, E. E. (2022). Komparasi Efektivitas Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Akademika Baiturrahim Jambi*. 11(1), 88-95.
- Fajarwati, I., Solihin, D. D., Wresdiyati, T., & Batubara, I. (2023). Self-recovery in diabetic Sprague Dawley rats induced by intraperitoneal alloxan and streptozotocin. *Heliyon*. 9(5).
- Fatmawati, A. (2024). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida* L.) pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 5(4), 10435-10440.
- Gita, R. W. P., Hidayatullah, M., & Susiani, E. F. (2024). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokhletasi Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 96% Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*). *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan*. 10(2), 133-140.
- Gordon, C. E., Solikhah, T. I., Yuniarti, W. M., & Miftakhurrozaq, R. K. (2025). *Ruellia tuberosa* L. Leaf Extract Improves Histopathological Damages in Kidneys of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Advancements in Life Sciences*. 12(1), 224-230.
- Gultom, E. D., dan Rahmawati, R. (2023). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai Antihiperurisemia pada Tikus Jantan Putih yang Diinduksi Kalium Oksonat. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*. 6(1), 23-30.
- Hardianto, D. (2020). Telaah komprehensif diabetes melitus: klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan, dan pengobatan. *Jurnal bioteknologi dan biosains Indonesia*. 7(2), 304-317.
- Hartline, R. (2021). Microscopic Structures of the Kidneys - Nephrons. Available at: <https://bio.libretexts.org/@go/page/53832>. Diakses pada tanggal 18 Mei 2025.
- Harissya, Z., Setiorini, A., Rahayu, M., Supriyanta, B., Asbath, A., Mahata, L. E., Anida, A., Silalahi, D. M. D., Rahmawati, R., Panjaitan, A. O., Novelyn, S., Abdul, N. A., Nurlina, W. O., Putri, D. N., Batubara, F. R. (2023). *Ilmu Biomedik untuk Perawat*. Eureka Media Aksara.
- Hasanah, A. (2015). Efek jus bawang bombay (*Allium cepa* Linn.) terhadap motilitas spermatozoa mencit yang diinduksi Streptozotocin (STZ). *Saintika Medika*. 11(2), 92-101.
- Herlianto, M. F. J., Hendrawan, S., & Ferdinal, F. (2023). Uji Fitokimia dan Kapasitas Total Antioksidan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 4(4), 5012-5018.

- Hikmah, N., Yuliet, Y., & Khaerati, K. (2016). Pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika*. 2(1), 24-30.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model hewan coba pada penelitian diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 6(3), 131-141.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2018). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*. 53(6), 365-374.
- International Diabetes Federation. (2025). About Diabetes. [online] <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>. Diakses pada tanggal 01 Mei 2025.
- Irmawati, N. E., Indarti, D., Komsiyah, K., & Marahayu, M. (2022). Pengaruh Penerapan Rebusan Daun Salam terhadap Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Desa Kopek Kecamatan Godong Kabupaten Grobogan. *JIIP-Jurnal Ilmiah Ilmu Pendidikan*. 5(6), 1945-1955.
- Ismail, A., & Ahmad, W. A. N. W. (2019). *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp: A potential phytoedicine. *Pharmacognosy Journal*. 11(2).
- Janež, A., Guja, C., Mitrakou, A., Lalic, N., Tankova, T., Czupryniak, L., Tabak, A. G., Prazny, M., Martinka, E., & Smircic-Duvnjak, L. (2020). Insulin therapy in adults with type 1 diabetes mellitus: a narrative review. *Diabetes Therapy*. 11, 387-409.
- Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2012). Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes: an old disease, a new insight*. 1-11.
- Khatune, N. A., Rahman, B. M., Barman, R. K., & Wahed, M. I. 2016. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant properties of ethanol extract of *Grewia asiatica* Linn. bark in alloxan-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 16:295. doi: 10.1186/s12906-016-1276-9.
- Kottaisamy, C. P. D., Raj, D. S., Prasanth Kumar, V., & Sankaran, U. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications: a review. *Laboratory animal research*. 37(1), 23.
- Koty, T., Dey, N., Ashour, A. S., Timar, D. B., Chakraborty, S., Ashour, A. S., & Tavares, J. M. R. S. (2016). Measurement of the Glomerulus Diameter and Bowman's Space Thickness of Renal Albino Rats. *Computer Methods and Program in Biomedicine*. 126, 143-153.

- Kurniawati, E. Y., Muhlida, V. I., Dewi, M. M., & Margiyati, M. (2025). Efficacy of Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) Decoction in Managing Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Rural Community Nursing Practice*. 3(1), 150-173.
- Kusuma, I. W., Kuspradini, H., Arung, E. T., Aryani, F., Min, Y. H., Kim, J. S., & Kim, Y. U. (2011). Biological activity and phytochemical analysis of three Indonesian medicinal plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 4(1), 75-79.
- Lelono, R. A. A., & Tachibana, S. (2013). Preliminary studies of Indonesian *Eugenia polyantha* leaf extracts as inhibitors of key enzymes for type 2 diabetes. *J. Med. Sci.* 13(2), 103-110.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. *Diabetologia*. 51, 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.
- Lolok, N., Yuliastri, W. O., & Abdillah, F. A. (2020). Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) pada Tikus Putih Dengan Metode Induksi Aloksan. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 6(1), 13-29.
- Maache, S., Laaroussi, H., Soulo, N., Nouioura, G., Boucetta, N., Bouslamti, M., Saghrouchni, H., Jardan, Y. A. B., Ibenmoussa, S., Bourhia, M., Lyoussi, B., & Elarabi, I. (2024). The antioxidant, antidiabetic, and antihyperlipidemic effects of the polyphenolic extract from *Salvia blancoana* subsp. *mesatlantica* on induced diabetes in rats. *Bioresources and Bioprocessing*. 11(62). <https://doi.org/10.1186/s40643-024-00769-1>.
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & del Cañizo-Gómez, F. J. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 7(17), 354.
- Maryam, F., Utami, Y. P., Mus, S., & Rohana, R. (2023). Perbandingan beberapa metode ekstraksi ekstrak etanol daun sawo duren (*Chrysophyllum cainito* L.) terhadap kadar flavanoid total menggunakan metode spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 9(1), 132-138.
- Meldawati, M. (2022). *Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus*. UNPRI Press.
- Melia, A. N. K., Sumarya, I. M., & Arsana, I. N. (2020). Kadar gula darah sebagai faktor risiko penyakit ginjal pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Poli Dalam RSUD Bangli. *Jurnal Widya Biologi*. 11(1), 60-67.

- Muhartono, Windarti, I., Septia, D., dan Susianti. 2016. Risiko Herbisida Paraquat Diklorida terhadap Ginjal Tikus Putih Spraque Dawley. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 29(1), 43-46.
- Myers, P., R. Espinosa, C. S. Parr, T. Jones, G. S. Hammond, and T. A. Dewey. 2025. The Animal Diversity Web (online). Accessed at <https://animaldiversity.org>. Diakses pada tanggal 16 Mei 2025.
- Ogawa, S., Matsumae, T., Kataoka, T., Yazaki, Y., & Yamaguchi, H. (2013). Effect of acacia polyphenol on glucose homeostasis in subjects with impaired glucose tolerance: A randomized multicenter feeding trial. *Experimental and therapeutic medicine*. 5(6), 1566-1572.
- POWO. (2025). Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet; <https://powo.science.kew.org/>. Diakses pada tanggal 19 Mei 2025.
- Prambudi, D. T. A., Meles, D. K., & Widiyatno, T. V. (2022). Aktivitas Antihiperglikemia Fraksi Etil Asetat Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan Monohidrat. *Jurnal Kajian Veteriner*. 10(1), 20-28.
- Purwanti, E. (2019). *Efek Ekstrak Tumbuhan Suruhan (Peperomia pellucida) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal dan Kadar Glukosa Darah pada Mencit Jantan yang Diinduksi Aloksan*. (Skripsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Putra, H. M., Sulaeman, A., Istiqomah, A. N., & Nurfadillah, I. (2023). Penetapan Toksisitas Akut dan Subkronik pada Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L). Merr). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 27(3), 125-128.
- Putri, F. M. S. (2018). Urgensi etika medis dalam penanganan mencit pada penelitian farmakologi. *Jurnal Kesehatan Madani Medika (JKMM)*. 9(2), 51-61.
- Rees, D. A., & Alcolado, J. C. (2005). Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic medicine*. 22(4), 359-370.
- Sangadji, F. (2023). Model Kontrol Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal Keperawatan Akper YKY Yogyakarta*. 15(2), 49-60.
- Sari, N., & Hisyam, B. (2014). Hubungan antara diabetes melitus tipe II dengan kejadian gagal ginjal kronik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 201-Okttober 2012. *JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 6(1), 12-19.



- Sekiou, O., Boumendjel, M., Taibi, F., Tichati, L., Boumendjel, A., & Messarah, M. (2021). Nephroprotective effect of *Artemisia herba alba* aqueous extract in alloxan-induced diabetic rats. *J Tradit Complement Med.* 11(1), 53-61.
- Setiadi, E., Peniati, E., & Susanti, R. S. R. (2020). Pengaruh ekstrak kulit lidah buaya terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan. *Life science.* 9(2), 171-185.
- Sinata, N., Pratiwi, I. D., & Muhtadi, W. K. (2023). Uji Aktivitas Antidiabetes Infusa Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan yang Diinduksi Glukosa. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian.* 4(1), 33-40.
- Suhita, N. L. P. R., Sudira, I. W., & Winaya, I. B. O. (2013). Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana.* 5(2), 71-78.
- Sulistyoningrum, E. (2024). Model Hewan Coba untuk Studi Praklinik Diabetes Mellitus dan Komplikasi pada Ginjal serta Luka Diabetik: Sebuah Tinjauan Pustaka. *Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan Masyarakat (Scientific Periodical Journal Of Medicine And Public Health)*, 2(1), 174-186.
- Suryani, N., Endang, T. H., & Aulanni'am, A. (2013). Pengaruh Ekstrak Metanol Biji Mahoni terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes. *Jurnal kedokteran brawijaya.* 27(3), 137-145.
- Susanti, R. S., Anugrawati, S. D., Fitrah, F., Usman, J., & Yusrianto, Y. (2023). Analisis Faktor Risiko Penyebab Diabetes Melitus dengan Menggunakan Regresi Logistik Biner. *Jurnal MSA (Matematika dan Statistika serta Aplikasinya).* 11(2), 37-45.
- Susanty, S., & Bachmid, F. (2016). Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan refluks terhadap kadar fenolik dari ekstrak tongkol jagung (*Zea mays* L.). *Jurnal Konversi.* 5(2), 87-92.
- Taib, Z., Sibarani, R., & Zuska, F. (2021). Use of traditional medication on the health of women and children of the Togutil tribe in North Moluccas Province. *Gaceta Sanitaria.* 35, S540-S542.
- Taruna, A. (2015). Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik di Rsud Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2013. *Jurnal Medika Malahayati.* 2(4), 164-168.
- Terayama, Y., Kodama, Y., Matsuura, T., & Ozaki, K. (2017). Acute alloxan renal toxicity in the rat initially causes degeneration of thick ascending limbs of Henle. *J Toxicol Pathol.* 30(1), 7-13.

- Ukratalo, A. M., & Sangdji, J. M. (2023). Efek Ekstrak Methanol Kulit Batang *Cinnamomum burmannii* Terhadap Penurunan Kadar Kreatinin Sebagai Indikator Perbaikan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Model Diabetes Mellitus. *JIKSN Jurnal Ilmu Kesehatan dan Sains Nusantara*. 1(01), 34-43.
- Widaryanti, B., Khikmah, N., & Sulistyani, N. (2021). Efek rebusan sereh (*Cymbopogon citratus*) terhadap respon stress oksidatif pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes. *Life Science*. 10(2), 173-181.
- Widyawati, T., Pase, M. A., Daulay, M., & Sumantri, I. B. (2021). *Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp Ethanol Extract Decreased Malondialdehyde Level in Type 2 Diabetic Patients. *Pharmacognosy Journal*. 13(6), 1557-1561.
- Wulandari, N. L. W. E., Udayani, N. N. W., Dewi, N. L. K. A. A., Triansyah, G. A. P., Dewi, N. P. E. M. K., Widiarsiani, I. A. P., & Prabandari, A. A. S. S. (2024). Artikel review: pengaruh pemberian induksi aloksan terhadap gula darah tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 4(2), 205-216.