

**OPTIMALISASI DOSIS EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)
TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN KERUSAKAN
HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus L.*) YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

(Skripsi)

Oleh

**DEDI PERANGIN ANGIN
2217061076**



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

ABSTRAK

OPTIMALISASI DOSIS EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN KERUSAKAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus L.*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN

**Oleh
Dedi Perangin Angin**

Hiperglikemia merupakan kondisi meningkatnya kadar glukosa darah yang berlangsung kronis dan dapat menimbulkan kerusakan pada organ penting, termasuk hati. Aloksan merupakan agen diabetogenik yang bekerja dengan merusak sel β pankreas melalui mekanisme stres oksidatif dan sering digunakan untuk membentuk model diabetes pada hewan uji. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung senyawa bioaktif berupa flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antihiperglikemik, serta hepatoprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh serta menentukan dosis optimal ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan mencit jantan yang dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan. Induksi hiperglikemia dilakukan dengan pemberian aloksan dosis 150 mg/gBB secara intraperitoneal. Ekstrak etanol daun salam diberikan secara oral selama 14 hari dengan dosis 150 mg/gBB, 250 mg/gBB, dan 350 mg/gBB. Parameter yang diamati meliputi kadar glukosa darah serta gambaran histopatologi hati menggunakan pewarnaan *hematoksilin-eosin* (HE). Data dianalisis menggunakan Repeated Measures ANOVA, uji Kruskal-Wallis, dan Mann-Whitney. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol aloksan mengalami peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan disertai kerusakan jaringan hati berupa degenerasi sel, nekrosis sel, dan sel radang. Pemberian ekstrak etanol daun salam menunjukkan perbaikan pada semua dosis. Dosis 150 mg/gBB menurunkan kadar glukosa darah dengan perbaikan histopatologi yang masih terbatas, sedangkan dosis 250 mg/gBB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang lebih besar disertai perbaikan struktur hepatosit yang lebih jelas. Dosis 350 mg/gBB memberikan efek paling optimal, ditandai dengan penurunan kadar glukosa darah yang paling signifikan ($p < 0,05$) serta struktur jaringan hati yang mendekati normal dengan minimal degenerasi sel, sel radang, dan nekrosis sel, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai agen antihiperglikemik dan hepatoprotektif berbasis bahan alam.

Kata kunci: Daun salam, glukosa darah, histopatologi hati, *Mus musculus*.

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF BAY LEAF EXTRACT (*Syzygium polyanthum*) DOSAGE ON THE REDUCTION OF BLOOD GLUCOSE AND HISTOPATHOLOGICAL LIVER DAMAGE IN MICE (*Mus musculus* L.) INDUCED BY ALLOXAN

By

Dedi Perangin Angin

Hyperglycemia is a condition characterized by chronically elevated blood glucose levels that can lead to damage to vital organs, including the liver. Alloxan is a diabetogenic agent that induces diabetes by damaging pancreatic β cells through oxidative stress mechanisms and is widely used to establish experimental diabetes models in laboratory animals. Bay leaves (*Syzygium polyanthum*) contain bioactive compounds such as flavonoids, tannins, saponins, and alkaloids, which are known to possess antioxidant, antihyperglycemic, and hepatoprotective activities. This study aimed to evaluate the effects and determine the optimal dose of ethanol extract of bay leaves on the reduction of blood glucose levels and the improvement of liver histopathological features in alloxan-induced mice. This experimental study used male mice divided into five treatment groups. Hyperglycemia was induced by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 150 mg/kg body weight. The ethanol extract of bay leaves was administered orally for 14 days at doses of 150 mg/kg body weight, 250 mg/kg body weight, and 350 mg/kg body weight. The observed parameters included blood glucose levels and liver histopathological features using hematoxylin–eosin (HE) staining. Data were analyzed using Repeated Measures ANOVA, Kruskal–Wallis test, and Mann–Whitney test. The results showed that the alloxan control group experienced a significant increase in blood glucose levels accompanied by liver tissue damage, characterized by cellular degeneration, cellular necrosis, and inflammatory cell infiltration. Administration of the ethanol extract of bay leaves resulted in improvement at all tested doses. A dose of 150 mg/kg body weight reduced blood glucose levels with limited histopathological improvement, while a dose of 250 mg/kg body weight produced a greater reduction in blood glucose levels accompanied by more distinct improvement in hepatocyte structure. The dose of 350 mg/kg body weight demonstrated the most optimal effect, indicated by the most significant reduction in blood glucose levels ($p < 0.05$) and liver tissue structure approaching normal, with minimal cellular degeneration, inflammatory cells, and necrosis. These findings suggest that bay leaf ethanol extract has potential to be developed as a natural antihyperglycemic and hepatoprotective agent.

Keywords: Bay leaf, blood glucose, liver histopathology, *Mus musculus*.

**OPTIMALISASI DOSIS EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)
TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN KERUSAKAN
HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus L.*) YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

Oleh

Dedi Perangin Angin

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai 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 PENGESAHAN

Judul Skripsi : Optimalisasi Dosis Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Kerusakan Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Aloksan

Nama Mahasiswa : Dedi Perangin Angin

NPM : 2217061076

Program Studi : S1 Biologi Terapan

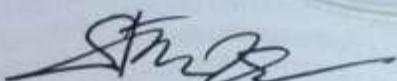
Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



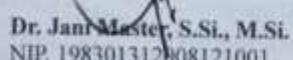
Prof. Dr. Sutyarso, M. Biomed.
NIP. 195704241987031001

Pembimbing II



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

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA

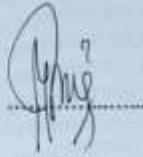

Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.
NIP. 198301312008121001

MENGESAHKAN

1. Tim Pengaji

Ketua

: Prof. Dr. Sutyarso, M. Biomed.

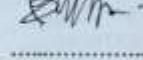


Sekretaris

: Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.



Pengaji
Bukan pembimbing : Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 22 Januari 2026

SURAT PERYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dedi Perangin Angin

NPM : 2217061076

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

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

Bandar Lampung, 9 Februari 2026

Yang menyatakan



Dedi Perangin Angin
NPM. 2217061076

RIWAYAT HIDUP



Dedi Perangin angin, lahir di Kabupaten Karo, Provinsi Sumatra Utara pada tanggal 11 Maret 2005 sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara, putra bapak Simanjorang Perangin-Angin dan Ibu Heppinaria Br Karo. Jenjang pendidikan dimulai dari sekolah Dasar di SD negri 044842 Desa Bertah, Kecamatan Munte, Kabupaten Karo lulus pada tahun 2016. Penulis melanjutkan ke Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 3 Kabanjahe, Kabupaten Karo dan lulus pada tahun 2019. Melanjutkan pendidikan Sekolah Menegah Atas di SMA Swasta Katolik Budi Murni 2 Medan di kota Medan, dan lulus pada tahun 2022 melanjutkan ke Universitas Lampung, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Jurusan Biologi, dan terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Biologi Terapan melalaui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama kuliah penulis aktif di berbagai kegiatan yang bersifat akademik, penulis berpartisipasi sebagai Asistensi Praktikum mata kuliah Fitohormon. Aktif di berbagai organisasi kemahasiswaan diantaranya Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila, serta aktif dalam organisasi UKM Kristen dan Pom Mipa Unila tahun 2022.

Selama menempuh pendidikan di Universitas Lampung, penulis telah melakukan Magang dan Studi Independen Bersertifikat (MSIB Batch 7) selama 1 semester di Kementrian Pertanian (BPPSDMP) Kapuas, Kalimantan Tengah.

Kemudian pada Bulan Januari – Februari 2025 penulis melakukan Praktik Kerja Lapangan (PKL) dilaboratorium mikrobiologi PUI - PT Pusat Riset Rekayasa Molekul Hayati, Universitas Airlangga Kampus C, Mulyorejo, Surabaya dengan judul “ **Uji Halofilik Isolat Bakteri Yang Berasal Dari Sampel Ikan Asin Asal Pelabuhan Muncar Banyuwangi** ”. Pada Bulan Juli – Agustus 2025 penulis melakukan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di kelurahan Rawa laut, Kecamatan Enggal, Bandar Lampung.

Sebagai tugas akhir penulis melaksanakan penelitian dengan judul “**Optimalisasi Dosis Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Kerusakan Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Aloksan**”. Sebagai dasar penelitian skripsi untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Sains.

MOTTO

“TO GOD BE THE GLORY”

“WALK BY FAITH”

“Oleh karena itu janganlah engkau khawatir tentang hari esok, karena hari esok ada kesusahannya sendiri. Setiap hari sudah cukup memiliki kesusahannya sendiri”

(Matius 6:34)

“Saat hidupmu terasa berat, pergilah ke Bunda Maria, la yang menuntunmu dengan memegang tanganmu menuju Yesus. Karena kedua tangan yang terlipat dihadapan-Nya, tidak akan pulang dengan tangan kosong”

(Paus Fransiskus)

“Perang telah usai, aku bisa pulang.
Kubaringkan panah dan berteriak, MENANG”

(Nadin Amizah)

“Jangan takut gagal, karena yang tidak pernah gagal hanyalah orang orang yang tidak pernah melangkah”

(Dedi Perangin Angin)

PERSEMBAHAN

Dengan penuh syukur dan kerendahan hati, penulis memanjatkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih, penyertaan, dan rahmat-Nya yang senantiasa melimpah. Berkat kekuatan dan tuntunan Tuhan, penulis diberikan kemampuan dan keteguhan hati untuk menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

Karya sederhana ini penulis persembahkan kepada kedua orang tua tercinta serta kakak yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, pengorbanan, dan dukungan tanpa henti. Berkat ketulusan dan cinta mereka, penulis dapat menempuh pendidikan dan menyelesaikan studi hingga tahap ini.

Penulis juga menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada Bapak dan Ibu dosen pembimbing serta seluruh dosen Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah dengan sabar memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, arahan, dan motivasi selama proses perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada keluarga, sahabat, serta teman teman seperjuangan yang telah memberikan dukungan, semangat, dan kebersamaan selama perjalanan akademik penulis.

Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat serta menjadi bagian dari proses pembelajaran dan pengabdian penulis di masa yang akan datang, demi kemuliaan Tuhan dan kesejahteraan sesama.

SANWACANA

Puji syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah menganugerahkan rahmat dan kasih sayangNya. Begitu juga kesehatan dan kesempatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“Optimalisasi Dosis Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Kerusakan Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Aloksan”** sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). Skripsi ini tidak dapat diselesaikan tanpa dukungan dan motivasi dari beberapa pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ayahanda tercinta Simajorang Perangin Angin dan Ibu yang sangat saya sayangi Hepynaria Br Karo yang selalu memberikan doa, semangat dan materi demi kelancaran tugas akhir penulis dari awal sampai akhir skripsi ini selesai.
2. Bapak Prof. Dr. Sutyo, M.Biomed., selaku Pembimbing I dan dosen pembimbing akademik yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan baik secara moril atau materil selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku Pembimbing II yang telah sabar dan ikhlas dalam membimbing, memberikan motivasi dan arahan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmelia Afriani, D. E. A., IPM., ASEAN Eng. Selaku Rektor Universitas Lampung, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Universitas Lampung.
6. 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.
7. Bapak Dr. Jani Master, M.Si., selaku ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Ibu Gina Pratami, M.Si., selaku Ketua Program Studi S1 Biologi Terapan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
9. Ibu Dr. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing PKL, yang telah memberikan masukan, saran, selama proses pelaksanaan dan penyelesaian kegiatan PKL.
10. Seluruh Dosen, Staff, dan Karyawan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, terimakasih telah memberi banyak ilmu dan bimbingan.
11. Seluruh civitas akademika FMIPA Universitas Lampung, atas lingkungan akademik yang kondusif selama penulis menempuh pendidikan.
12. Ibu Yuni Laboratorium Patologi dan Histopatologi Balai Veteriner, yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta fasilitas kepada penulis selama pelaksanaan kerja praktik hingga proses penelitian skripsi.
13. Abang tercinta Jospin Perangin-angin beserta keluarga, yang senantiasa memberikan dukungan, doa, perhatian, dan motivasi kepada penulis selama menempuh pendidikan hingga penyusunan skripsi ini.
14. Abang tersayang Alpredo Perangin-angin, S.TP, atas dukungan, perhatian, dan semangat yang terus diberikan kepada penulis.
15. Sahabat dan teman Doni Adrian, selaku rekan penelitian, yang senantiasa mendampingi penulis dalam setiap tahapan penelitian, baik dalam kondisi mudah maupun sulit.
16. Sahabat dan teman Dita Aprida Sembiring, selaku rekan penelitian, atas kerja sama, bantuan, serta kebersamaan yang terjalin selama proses penelitian.
17. Adik tercinta Gita Tarigan, yang senantiasa memberikan semangat, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.

18. Teman-teman SMA sekaligus sahabat lama, Sella Okta Febrina Sinuhaji, Elti Sinuraya, Prisilya Br Ginting, Aprianti Purba, dan Dela Sebayang, yang senantiasa memberikan dukungan moral, perhatian, serta semangat kepada penulis, sehingga menjadi sumber motivasi dalam menyelesaikan proses perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
19. Keluarga Bapak Agus, selaku pemilik rumah kos, yang telah membantu penulis dalam mencari bahan penelitian serta memberikan perhatian, dukungan, dan kasih sayang layaknya orang tua selama penulis menjalani masa perantauan.
20. Teman-teman seperjuangan selama kuliah, Angga Ginting, Marlina Br Barus, Intan, Rahel, Maristela, Kristi, Zalldy, Astry, Hanan, Debi, Anggela Br Kaban, Syahrul Pardede, Vania, Salsa, Wayan, Israhul, Suci, Yulita, Riski, Winarno, Febri, Melisa, Avni, Serta teman-teman lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terimakasih atas bantuan, dukungan dan kebersamaan selama penulis menempuh pendidikan.
21. Teman-teman seperjuangan Program Studi Biologi Terapan, khususnya kelas B, atas kebersamaan, pengalaman berharga, bantuan, serta dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
22. Terakhir sebelum penulis akhiri, "*Beberapa anak memang terlahir beruntung di tengah keluarga yang berkecukupan. Sisanya lebih beruntung lagi karena diberi hati dan tulang yang kuat untuk berusaha sendiri*" kalimat tersebut yang pernah penulis baca dan penulis bisa bertahan hingga titik ini.
23. Teruntuk penulis, Dedi Perangin Angin, terima kasih sudah berusaha dan tidak lelah dalam kondisi apapun. Terima kasih sudah memilih bertahan dan tetap hidup hingga saat ini, serta menjadi laki-laki yang kuat dan ikhlas atas segala perjalanan hidup yang menyakitkan dan mengecewakan.

Bandar Lampung, 9 Februari 2026

Penulis,

Dedi Perangin Angin

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN.....	i
ABSTRAK	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
MENGESAHKAN	v
SURAT PERYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	vi
RIWAYAT HIDUP.....	viii
MOTTO	x
PERSEMBAHAN.....	xi
SANWACANA.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Penelitian	4
1.3. Kerangka Pemikiran	4
1.4. Hipotesis	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Hiperglikemia	7
2.1.1. Pengertian Hiperglikemia	7
2.1.2. Klasifikasi Hiperglikemia	7

2.1.3. Gejala Hiperglikemia	8
2.2. Histologi Hati	9
2.3. Glukosa Darah	13
2.4. Deskripsi Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	15
2.4.1. Morfologi dan Taksonomi Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	16
2.4.2. Kandungan Senyawa Fitokimia Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	17
2.5. Aloksan	19
2.6. Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	22
III. METODE PENELITIAN	24
3.2. Alat dan Bahan	24
3.2.1. Alat	24
3.2.2. Bahan	25
3.3. Hewan Uji	25
3.4. Variabel Penelitian	25
3.5. Metode Penelitian	25
3.5.1. Rancangan Penelitian	25
3.5.2. Pelaksanaan Penelitian	26
3.5.2.1. Pembuatan Ekstrak Daun Salam	26
3.5.2.2. Pembuatan CMC Na 1%	27
3.5.2.3. Pemeliharaan Hewan Uji	27
3.5.3. Perlakuan Terhadap Hewan Uji	28
3.5.3.1. Induksi Aloksan Pada Mencit	28
3.5.3.2. Pemberian Ekstrak Daun Salam	29
3.5.3.3. Pengukuran Berat Badan Mencit	30
3.5.3.4. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah	30
3.5.3.5. Pembuatan Preparat Histopatologi Hati Mencit	31
3.5.3.6. Pengamatan Histopatologi Hati Mencit	34
3.5.3.7. Pengumpulan Data	34
3.6. Analisis Data	35
3.6.1. Data Kuantitatif	35
3.6.2. Data Kualitatif	35
3.7 Diagram Alir Penelitian	37

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	38
4.2. Skoring Kerusakan Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	41
4.2.1. Skor Sel Radang Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	42
4.2.2. Skor Degenerasi Sel Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	44
4.2.3. Skor Nekrosis Sel Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	46
4.3. Deskripsi Gambaran Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	49
4.3.1. Kelompok Mencit Kontrol Normal (K0)	49
4.3.2. Kelompok Mencit Kontrol Negatif (K-).....	50
4.3.3. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan dan Diberi Ekstrak Daun Salam (P1).....	52
4.3.4. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan dan Diberi Ekstrak Daun Salam (P2).....	54
4.3.5. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan dan Diberi Ekstrak Daun Salam (P3).....	56
4.4. Rerata Berat Badan Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	59
V. SIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1. Simpulan.....	63
5.2. Saran	63
DAFTAR PUSTAKA.....	64
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR TABEL

Table	Halaman
1. Senyawa Fitokimia dalam Ekstrak Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>).....	18
2. Kriteria Skoring Kerusakan Histopatologi Hati Mencit.....	36
3. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	37
4. Skor Sel Radang Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	42
5. Skor Degenerasi Sel Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	43
6. Skor Nekrosis Sel Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	45
7. Rerata Berat Badan Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Anatomi Hati.....	11
2. Histologi Hati.....	12
3. Struktur Mikroskopis Sel Hepar Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	13
4. Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	16
5. Struktur Kimia Aloksan	19
6. Mencit Jantan (<i>Mus musculus</i> L.)	22
7. Diagram Alir Penelitian	36
8. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Kontrol Normal (K0)	47
9. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Kontrol Negatif (K-)	48
10. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan P1	49
11. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan P2	50
12. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan P3	51

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gangguan metabolisme merupakan salah satu masalah kesehatan yang banyak dijumpai pada masyarakat modern, dan sering kali menjadi dasar munculnya penyakit kronis yang kompleks. Salah satu bentuk gangguan metabolismik yang paling menonjol adalah hiperglikemia, yaitu kondisi peningkatan kadar glukosa dalam darah yang melebihi nilai normal. Hiperglikemia menjadi indikator utama dari disfungsi metabolisme, khususnya pada kasus diabetes melitus. Kondisi ini terjadi akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya yang menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal oleh sel. Ketidakseimbangan tersebut berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif dan kerusakan jaringan secara progresif. Dalam jangka panjang, hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi kronis pada organ-organ vital seperti ginjal, jantung, pembuluh darah, sistem saraf, dan hati (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Kasus hiperglikemia meningkat tiap tahun dan menjadi masalah kesehatan masyarakat. Penelitian diperlukan untuk mengendalikan kadar gula darah dan mencegah kerusakan hati dengan cara yang aman dan efektif. Hati berperan penting dalam metabolisme glukosa dan detoksifikasi, namun rentan terhadap efek hiperglikemia kronis. Paparan lama hiperglikemia memicu stres oksidatif dan pembentukan *Advanced Glycation End Products (AGEs)* yang merusak jaringan hati (Saputra *et al.*, 2021).

Studi histopatologi pada hewan model diabetes menunjukkan adanya perubahan morfologis pada hati, seperti degenerasi sel hepatosit, infiltrasi sel inflamasi, dan nekrosis hepatoseluler, yang mencerminkan kerusakan jaringan akibat akumulasi radikal bebas serta gangguan fungsi metabolismik (Rakhmawati & Surbakti, 2020).

Dalam upaya mengendalikan diabetes, terapi farmakologis dengan agen hipoglikemik oral atau insulin telah banyak digunakan. Namun, penggunaan jangka panjang obat sintetis sering kali menimbulkan efek samping, antara lain gangguan gastrointestinal, hipoglikemia berat, serta toksisitas pada hati dan ginjal. Kondisi ini mendorong pencarian alternatif terapi yang lebih aman dan mudah diakses, seperti pemanfaatan bahan alami dari tumbuhan obat yang memiliki potensi terapeutik menjanjikan (Sari *et al.*, 2022).

Indonesia, sebagai negara tropis dengan keanekaragaman hayati yang melimpah, memiliki berbagai tanaman yang telah lama digunakan secara tradisional untuk mengatasi penyakit metabolismik, salah satunya adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*). Selain dikenal sebagai rempah penyedap masakan, daun salam juga secara empiris dimanfaatkan oleh masyarakat untuk menurunkan tekanan darah, kadar kolesterol, dan gula darah. Kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin dalam daun salam terbukti memiliki aktivitas antioksidan, antihiperglikemik, serta antiinflamasi (Nurrahmah *et al.*, 2017).

Beberapa studi ilmiah telah mengeksplorasi efek farmakologis daun salam lebih lanjut. (Nurrahmah *et al.*, 2017) melaporkan bahwa ekstrak daun salam memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan berdasarkan uji DPPH, yang mampu menghambat stres oksidatif pada jaringan tubuh. Temuan ini menguatkan potensi daun salam dalam melindungi jaringan dari kerusakan akibat radikal bebas, salah satu mekanisme utama dalam komplikasi diabetes.

Penelitian yang dilakukan oleh (Rakhmawati dan Surbakti, 2020) menggunakan tikus Wistar yang diinduksi aloksan sebagai model diabetes, kemudian diberikan perlakuan ekstrak etanol daun salam. Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan serta perbaikan gambaran histopatologi hati, yang ditandai dengan berkurangnya vakuolisasi, inflamasi, dan nekrosis hepatosit. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun salam memiliki efek antidiabetik sekaligus potensi sebagai agen hepatoprotektif.

Selanjutnya, (Hartati *et al.*, 2021) membandingkan efektivitas ekstrak air dan ekstrak etanol daun salam pada hewan uji diabetes. Kedua ekstrak tersebut terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah serta memperbaiki berat badan tikus, namun ekstrak etanol menunjukkan efek yang lebih dominan. Penelitian ini memperkuat potensi daun salam sebagai terapi alternatif dalam pengelolaan diabetes.

Memfokuskan penelitiannya pada gambaran histologis hati mencit dengan diabetes dan melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun salam mampu mengurangi kerusakan hepatosit serta inflamasi, yang menunjukkan adanya efek regeneratif pada jaringan hati. Namun, penelitian tersebut hanya menggunakan satu dosis tunggal tanpa evaluasi perbandingan antar dosis. Meskipun beberapa studi telah membuktikan manfaat daun salam sebagai agen antidiabetik dan hepatoprotektif, sebagian besar masih terbatas pada penggunaan satu atau dua dosis, sehingga belum memberikan gambaran lengkap mengenai hubungan dosis-respons. Oleh karena itu, untuk memperoleh pemahaman yang lebih menyeluruh tentang mekanisme kerja daun salam, diperlukan evaluasi berbagai dosis yang dikaitkan secara simultan dengan penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan histopatologi hati. Penurunan kadar glukosa darah saja belum cukup untuk menggambarkan keberhasilan terapi jika tidak disertai dengan pemulihan struktur jaringan hati yang rusak akibat diabetes (Saputra *et al.*, 2021).

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.*) yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui kerusakan histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) seperti sel radang, degenerasi sel, nekrosis sel, setelah diinduksi aloksan dan pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*).

1.3. Kerangka Pemikiran

Hiperglikemia merupakan kondisi peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal yang berlangsung secara kronis. Hal ini dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan antara keadaan sekresi insulin, sensitivitas jaringan terhadap insulin, serta peningkatan produksi glukosa endogen. Hiperglikemia berkepanjangan tidak hanya menjadi indikator gangguan metabolismik, tetapi juga menjadi faktor utama yang menimbulkan berbagai komplikasi serius pada organ vital (Perkeni, 2021). Data Kementerian Kesehatan RI (2018) menunjukkan bahwa prevalensi kondisi terkait hiperglikemia, khususnya diabetes melitus, di Indonesia mencapai 10,9% dan angka tersebut terus meningkat seiring perubahan gaya hidup atau pola makan.

Hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik mikroangiopati seperti nefropati dan retinopati, maupun makroangiopati seperti penyakit jantung koroner. Selain itu, organ hati sebagai pusat metabolisme juga menjadi salah satu target kerusakan akibat stres oksidatif yang dipicu oleh glukosa darah tinggi (Saputra *et al.*, 2021).

Hati memiliki peran penting dalam mengatur keseimbangan glukosa melalui proses glikogenesis, glikogenolisis, dan glukoneogenesis. Dalam kondisi hiperglikemia, produksi radikal bebas meningkat sehingga menyebabkan stres oksidatif yang merusak struktur dan fungsi hepatosit (Apriyani *et al.*, 2022).

Beberapa studi histopatologi menunjukkan perubahan morfologi seperti pembengkakan sel hati, degenerasi lemak, nekrosis, hingga infiltrasi sel-sel inflamasi pada model hewan diabetes (Saputra *et al.*, 2021). Oleh karena itu, pendekatan terapeutik dalam penanganan diabetes tidak hanya fokus pada penurunan kadar glukosa darah, melainkan juga pada upaya perlindungan organ-organ vital, termasuk hati, dari kerusakan lebih lanjut.

Pengobatan diabetes dengan obat konvensional seperti sulfonilurea, metformin, atau insulin memang terbukti efektif, namun penggunaan jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping, termasuk gangguan gastrointestinal, hipoglikemia, hingga hepatotoksisitas (Rakhmawati & Surbakti, 2020). Oleh sebab itu, penggunaan tanaman obat sebagai terapi alternatif semakin mendapat perhatian. Salah satu tanaman lokal Indonesia yang memiliki potensi besar sebagai agen antidiabetik dan hepatoprotektif adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*). Daun salam telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk menurunkan tekanan darah dan kadar gula darah, dan kini mulai dikaji secara ilmiah manfaat farmakologisnya.

Ekstrak daun salam diketahui mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Flavonoid dan tanin berperan sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralkan radikal bebas dan menekan reaksi inflamasi, sehingga memberikan efek protektif terhadap sel-sel hati (Nurrahmah *et al.*, 2017). Sementara itu, mekanisme hipoglikemik dari ekstrak daun salam diyakini melibatkan peningkatan sensitivitas insulin, regenerasi sel beta pankreas, serta penghambatan penyerapan glukosa di usus (Wulandari & Putra, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh (Saputra *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun salam pada tikus putih diabetes mampu memperbaiki gambaran histopatologi hati serta menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Hal ini memperkuat hipotesis bahwa daun salam tidak hanya bersifat antidiabetik, tetapi juga memiliki efek hepatoprotektif.

Aloksan merupakan senyawa toksik yang secara selektif merusak sel beta pankreas, menyebabkan defisiensi insulin, dan meniru kondisi diabetes tipe 1. Dengan menggunakan model ini, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih akurat mengenai bagaimana ekstrak daun salam bekerja dalam menurunkan hiperglikemia dan melindungi hati dari kerusakan jaringan. Melalui pendekatan evaluasi ganda baik dari sisi glukosa darah maupun struktur histologis hati penelitian ini diharapkan untuk menentukan dosis optimal yang menghasilkan efek terapeutik maksimal tanpa menimbulkan toksitas.

1.4. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat memperbaiki kerusakan histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) seperti sel radang, degenerasi sel, nekrosis sel, yang diinduksi aloksan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hiperglikemia

2.1.1. Pengertian Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi gangguan metabolismik yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi glukosa dalam darah akibat gangguan regulasi fisiologis tubuh terhadap keseimbangan gula darah. Kondisi ini mencerminkan adanya ketidakseimbangan antara kemampuan tubuh dalam memanfaatkan glukosa dengan jumlah glukosa yang tersedia di sirkulasi darah. Keadaan ini umumnya muncul ketika terjadi gangguan pada sistem endokrin, khususnya yang berkaitan dengan fungsi hormon pengatur metabolisme glukosa, seperti insulin (Suryanegara *et al.*, 2021).

Jika berlangsung secara kronis, hiperglikemia dapat memicu serangkaian komplikasi sistemik yang memengaruhi berbagai organ tubuh. Salah satu organ yang paling rentan terdampak adalah hati, yang berperan penting dalam metabolisme energi dan detoksifikasi. Peningkatan kadar glukosa secara berkelanjutan dapat menimbulkan stres oksidatif serta merangsang peradangan pada jaringan hati, sehingga berdampak pada integritas struktur seluler dan fungsi fisiologis organ tersebut (Nuryani, 2022).

2.1.2. Klasifikasi Hiperglikemia

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni, 2021), terdapat dua jenis terjadinya hiperglikemia yang secara klinis dibedakan berdasarkan penyebab dan karakteristik metaboliknya,

yaitu hiperglikemia sedang akut dan hiperglikemia berat kronis.

a. Hiperglikemia Sedang (Akut)

Peningkatan kadar glukosa darah pada fase awal dimana kadar glukosa darah > 126 mg/dl untuk gula darah puasa. Hiperglikemia pada fase akut menyebabkan penurunan fungsional neutrofil, merupakan faktor yang menyebabkan infeksi pada periode perioperatif. Pada pasien diabetes terjadi penurunan fungsi kekebalan tubuh. Akibatnya, kadar glukosa menumpuk di dalam darah dan menimbulkan berbagai gejala klinis yang dapat diamati baik secara fisik maupun fisiologis (Soewondo *et al.*, 2019).

b. Hiperglikemia Berat (Kronis)

Peningkatan kadar glukosa darah dimana > 200 mg/dL untuk gula darah puasa setelah terjadi selama beberapa periodik tanpa mengkonsumsi obat hipoglikemia. Hiperglikemia kronis merupakan karakteristik dari kondisi diabetes dimana toksisitas glukosa merupakan penyebab dari komplikasi diabetes (Permana & Soegondo, 2020). Toksisitas glukosa menjadi indikasi dimana diabetes dalam keadaan buruk. Pada kondisi hiperglikemia kemampuan sekresi insulin dari sel β pankreas mengalami penurunan. Kemampuan sekresi insulin dari sel β pankreas mengalami penurunan. Pada akhirnya akan menyebabkan ketidakmampuan total sel β dalam mensekresikan insulin. Pada hiperglikemia kronis harus dilakukan penanganan dengan segera karena dapat meningkatkan resiko komplikasi pada ginjal, neurologi, jantung, retina (Indriani *et al.*, 2021).

2.1.3. Gejala Hiperglikemia

Gejala Hiperglikemia umumnya berkembang secara perlahan dan sering kali tidak disadari hingga kadar gula darah meningkat secara signifikan. Salah satu tanda awal yang paling sering dilaporkan adalah peningkatan frekuensi buang air kecil, terutama pada malam hari. Hal ini disebabkan oleh kelebihan glukosa dalam darah yang menarik cairan dari jaringan tubuh, sehingga memicu ginjal untuk bekerja lebih

keras dalam mengeluarkan gula melalui urin. Bersamaan dengan itu, penderita juga mengalami rasa haus yang berlebihan akibat kehilangan cairan yang terus-menerus. Selain itu, nafsu makan bisa meningkat secara tidak wajar, meskipun terjadi penurunan berat badan yang signifikan karena tubuh tidak mampu menggunakan glukosa secara optimal sebagai sumber energi.

Gejala lainnya yang sering muncul termasuk kelelahan berkepanjangan, penglihatan kabur, serta kulit kering dan gatal. Luka atau infeksi, terutama pada kaki, cenderung sulit sembuh karena terganggunya aliran darah dan respons imun yang melemah. Pada beberapa individu, gejala juga dapat berupa kesemutan atau mati rasa pada tangan dan kaki, yang merupakan indikasi awal dari komplikasi neuropati diabetik. (Alam *et al.*, 2023).

Hiperglikemia dapat didiagnosis dengan cara sebagai berikut.

- a. Seseorang dikatakan penderita hiperglikemia jika kadar glukosa darah ketika puasa $> 126 \text{ mg/dl}$ atau memiliki kadar glukosa darah 200 mg/dl pada 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr.
- b. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya, jika kadar glukosa darah ketika puasa $100-125 \text{ mg/dl}$ atau memiliki kadar glukosa darah $140-199 \text{ mg/dl}$ pada 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr.
- c. Seseorang dikatakan normal (tidak menderita hiperglikemia), jika kadar glukosa darah ketika puasa $< 110 \text{ mg/dl}$ dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan mencapai 140 mg/dl .

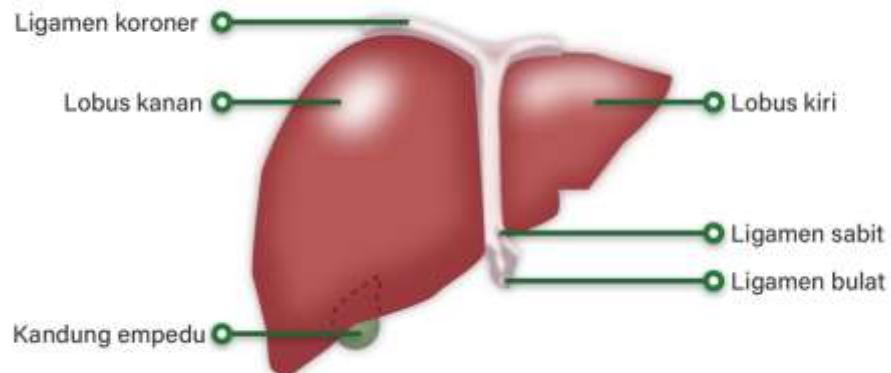
2.2. Histologi Hati

Hati merupakan salah satu organ vital dalam tubuh manusia yang memiliki peran utama dalam menjaga keseimbangan fisiologis tubuh. Organ ini terletak di rongga abdomen bagian kanan atas, tepat di bawah diafragma, dan sebagian meluas ke sisi kiri atas perut.

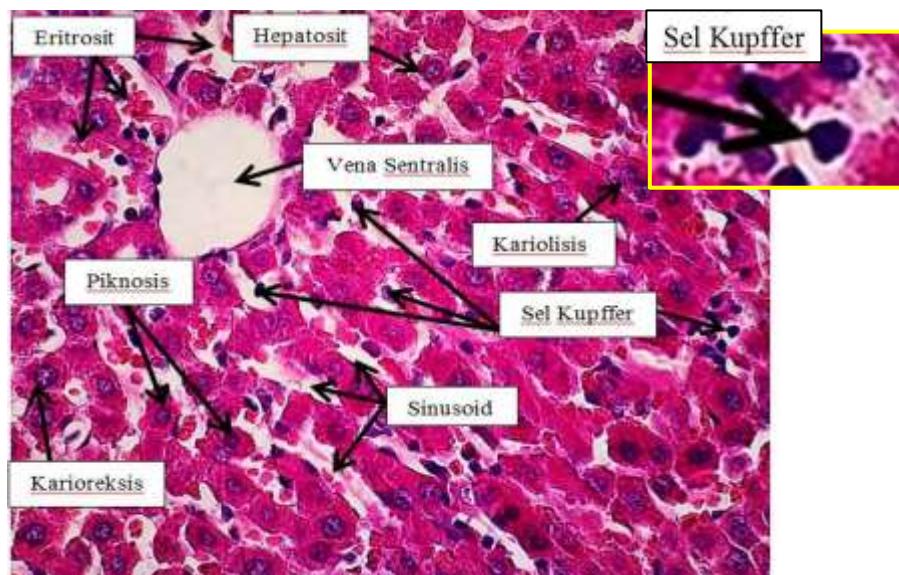
Secara anatomi, hati memiliki permukaan yang halus dengan warna merah kecokelatan, dan terdiri atas empat bagian utama yang disebut lobus, yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus kaudatus, dan lobus quadratus. Posisi hati yang strategis memungkinkan organ ini menerima aliran darah dari dua jalur utama, yakni arteri hepatica yang membawa oksigen dan vena porta hepatica yang membawa nutrien dari saluran cerna (Guyton & Hall, 2021).

Hati dikenal sebagai organ internal terbesar dalam tubuh manusia, dengan ukuran relatif besar yang mendominasi sebagian besar rongga abdomen bagian atas. Bentuknya menyerupai segitiga tumpul dengan tepi halus, dan memanjang secara horizontal dari sisi kanan tubuh hingga melintasi garis tengah ke arah kiri. Hati diselimuti oleh lapisan jaringan ikat tipis yang disebut kapsul Glisson, yang juga melindungi pembuluh darah besar yang keluar masuk organ ini (Kuntz & Kuntz, 2008).

Secara mikroskopis, jaringan hati tersusun atas unit struktural dasar yang disebut lobulus hepaticus. Unit ini berbentuk heksagonal dan tersusun dari sel sel parenkim utama yang dikenal sebagai hepatosit. Hepatosit menjalankan berbagai fungsi metabolismik penting seperti sintesis protein, pengaturan metabolisme karbohidrat dan lemak, serta detoksifikasi senyawa berbahaya. Di antara hepatosit terdapat struktur pembuluh darah khusus yang disebut sinusoid, yang memungkinkan pertukaran zat secara efisien antara darah dan jaringan hati. Selain hepatosit, terdapat juga sel non-parenkim seperti sel Kupffer, sel endotel sinusoidal, dan sel stellata, yang masing-masing berperan dalam sistem imun, filtrasi darah, serta penyimpanan vitamin dan zat besi (Treuting *et al.*, 2012). Struktur hati ditunjukkan pada Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Struktur Anatomi Hati (Azmi, 2016)



Gambar 2. Histologi Hati (Sukmanadi *et al.*, 2021)

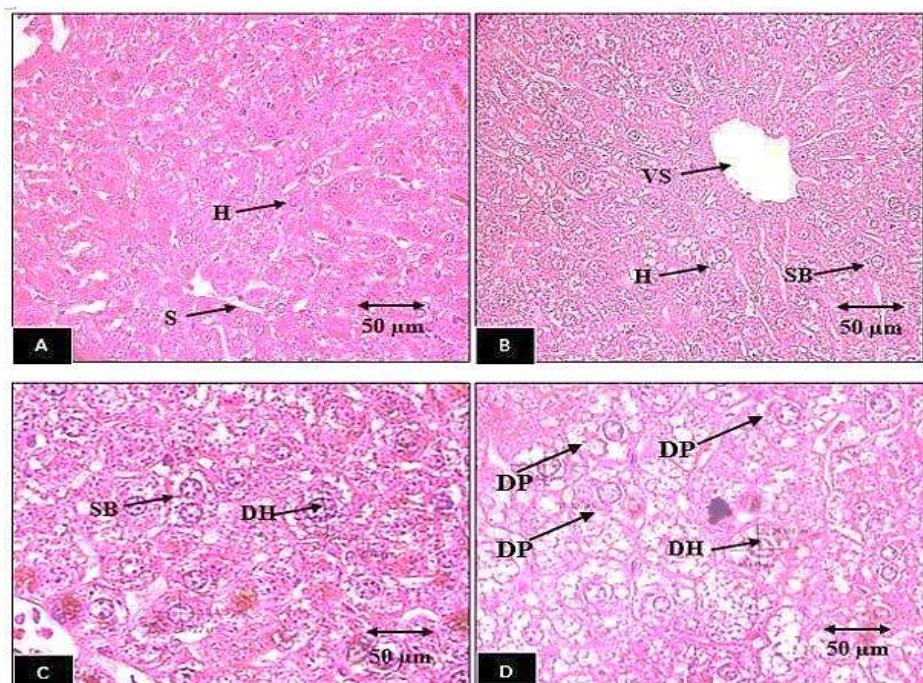
Secara histologis, hati mencit tersusun atas jaringan parenkim hati yang didominasi oleh sel-sel hepatosit sebagai unit struktural dan fungsional utama. Hepatosit merupakan sel poligonal besar dengan inti bulat di tengah dan sitoplasma eosinofilik yang kaya akan organel, seperti retikulum endoplasma kasar dan mitokondria, sehingga sangat aktif secara metabolismik. Sel-sel ini tersusun dalam bentuk barisan atau pelat (*cord*) yang memancar secara radial dari pusat lobulus menuju perifer, mengelilingi struktur pembuluh yang disebut vena sentralis.

Tata letak ini membentuk unit fungsional yang dikenal sebagai lobulus hepatis. Secara visual, susunan ini menyerupai gugusan buah anggur, di mana hepatosit bertindak sebagai butiran anggur, dan di antara ruang ruangnya terdapat pembuluh sinusoid yang berfungsi sebagai jalur aliran darah. Sinusoid hepatis ini dilapisi oleh endotel fenestrata dan dihuni oleh sel Kupffer, yaitu makrofag hati yang berperan dalam fagositosis sel darah tua, mikroorganisme, dan partikel asing (Junqueira & Carneiro, 2015).

Fungsi utama hepatosit meliputi sintesis protein plasma seperti albumin dan faktor pembekuan darah, metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, detoksifikasi senyawa berbahaya, serta produksi empedu. Selain itu, hepatosit juga menghasilkan berbagai enzim penting seperti ALT (*alanine aminotransferase*), AST (*aspartate aminotransferase*), dan enzim-enzim dari sistem sitokrom, yang berperan dalam detoksifikasi obat dan metabolisme xenobiotik (Guengerich, 2008). Walaupun hati bukan organ endokrin utama, ia juga menjalankan fungsi endokrin, terutama melalui hepatosit yang mampu mensekresi insulin, hormon pertumbuhan hepatis, serta berbagai sitokin dan faktor yang berperan dalam regulasi metabolisme dan sistem imun. Berbeda dengan pankreas yang memiliki struktur endokrin yang jelas seperti pulau Langerhans, pada hati tidak terdapat struktur khusus yang disebut pulau endokrin namun demikian, fungsi hormonalnya tetap signifikan melalui aktivitas sekretorik hepatosit secara langsung ke dalam sistem sirkulasi (Kurosawa & Kato, 2001).

Jaringan sinusoid hati merupakan pembuluh darah khusus yang terletak di antara barisan hepatosit dan dilapisi oleh sel endotel serta sel Kupffer. Sel Kupffer berperan sebagai makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah tua dan pertahanan imun terhadap mikroorganisme. Selain itu, hati juga memiliki sel Ito (sel stellata) yang berperan dalam penyimpanan vitamin A dan dapat mengalami aktivasi pada kondisi patologis tertentu. Dalam kajian histopatologi, hati sering diamati untuk menilai dampak kerusakan jaringan akibat pengaruh bahan toksik, infeksi, maupun perlakuan eksperimental lainnya.

Pemeriksaan histopatologi dilakukan menggunakan metode pewarnaan *hematoksilin-eosin* (HE) yang memungkinkan pengamatan terhadap perubahan seperti degenerasi hepatosit, nekrosis, inflamasi, kongesti sinusoid, dan gangguan arsitektur lobular (Kumar *et al.*, 2017). Teknik ini penting dalam penelitian yang melibatkan hewan model seperti mencit, untuk mengevaluasi efek senyawa tertentu terhadap kondisi jaringan hati, selain itu pengamatan secara mikroskopis ditemukan adanya kerusakan sel hepar seperti degenerasi parenkimatosa dan degenerasi hidropik yang dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur mikroskopis sel hepar mencit (*Mus musculus*) jantan. Pewarnaan HE dengan perbesaran 400x. Keterangan : (A) dan (C) kelompok kontrol, (B) dan (D) kelompok perlakuan, (H) hepatosit, (S) sinusoid, (VS) vena sentralis, dan (H) hepatosit Maulida *et al.*, (2013).

2.3. Glukosa Darah

Glukosa darah adalah senyawa karbohidrat sederhana (monosakarida) yang menjadi sumber energi utama dalam sistem metabolisme manusia. Senyawa ini bersirkulasi dalam darah dan digunakan oleh berbagai jaringan tubuh, terutama otak, sel darah merah, dan otot.

Dalam kondisi normal, kadar glukosa darah dijaga dalam kisaran tertentu agar sel-sel tubuh memperoleh pasokan energi yang cukup untuk menjalankan berbagai fungsi fisiologis. Menurut Widodo, Pramudito, & Lestari (2020), glukosa memiliki peran vital dalam mempertahankan fungsi kognitif karena merupakan satu-satunya sumber energi yang dapat digunakan otak secara langsung dalam kondisi normal. Sejalan dengan itu, Iskandar & Putri (2021) menyatakan bahwa ketidakseimbangan kadar glukosa darah dapat menyebabkan gangguan pada sistem saraf pusat, termasuk penurunan konsentrasi dan kelelahan.

Glukosa yang beredar dalam darah sebagian besar berasal dari makanan yang mengandung karbohidrat kompleks seperti nasi, tepung, singkong, atau roti. Karbohidrat tersebut mengalami proses pencernaan secara bertahap, dimulai di rongga mulut oleh enzim amilase saliva yang memecah pati menjadi molekul yang lebih kecil seperti maltosa. Setelah itu, pencernaan dilanjutkan di usus halus melalui enzim-enzim disakaridase, termasuk maltase, sukrase, dan laktase, yang mengubah disakarida menjadi glukosa bebas (Wahyuni & Kartika 2022).

Menekankan bahwa proses ini memungkinkan glukosa dapat diserap secara efisien oleh vili usus halus dan kemudian masuk ke dalam aliran darah. Temuan ini sejalan dengan penelitian Umami (2013) yang menyatakan bahwa efisiensi penyerapan glukosa di usus sangat menentukan kestabilan kadar glukosa darah pasca konsumsi makanan. Setelah berada dalam sirkulasi darah, glukosa didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh untuk digunakan sebagai substrat energi. Jika tubuh berada dalam kondisi kelebihan glukosa, maka glukosa akan diubah menjadi bentuk simpanan berupa glikogen melalui proses glikogenesis. Menurut Wahyuni & Kartika (2022), glikogen terutama disimpan di hati dan otot rangka, dan berfungsi sebagai cadangan energi yang dapat digunakan saat tubuh berada dalam kondisi puasa atau aktivitas fisik tinggi. Sementara itu, jika tubuh kekurangan asupan glukosa, maka cadangan glikogen akan dipecah kembali menjadi glukosa melalui proses glikogenolisis (Kurniawan *et al.*, 2020).

Menambahkan bahwa hati memiliki peran utama dalam menjaga kadar glukosa darah dengan melepaskan glukosa hasil pemecahan glikogen ke dalam aliran darah sesuai kebutuhan tubuh. Selain glikogenolisis, tubuh juga dapat memproduksi glukosa baru dari senyawa non-karbohidrat melalui proses yang disebut glukoneogenesis. Proses ini terjadi di hati dan ginjal, terutama saat cadangan glikogen habis, seperti dalam kondisi puasa berkepanjangan atau kelaparan. (Sari *et al.*, 2021) menyebutkan bahwa glukoneogenesis merupakan mekanisme adaptif penting untuk mencegah hipoglikemia dan memastikan suplai glukosa tetap tersedia bagi jaringan yang bergantung penuh pada glukosa, seperti otak dan eritrosit. Mekanisme ini, bersama dengan glikogenolisis, membentuk sistem kontrol internal tubuh untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah.

Kadar glukosa darah yang normal pada orang dewasa dalam keadaan puasa berkisar antara 70 hingga 99 mg/dL. Menurut PERKENI (2021), kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dL dapat menjadi indikator adanya gangguan metabolisme, terutama diabetes mellitus. Hal ini diperkuat oleh Putra & Hamzah (2022) yang menyatakan bahwa kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL pada individu dengan gejala klasik diabetes sudah dapat dijadikan dasar diagnostik. Oleh karena itu, pemantauan kadar glukosa darah secara rutin sangat penting, baik untuk deteksi dini gangguan metabolismik maupun untuk memantau keberhasilan pengendalian glukosa pada pasien.

2.4. Deskripsi Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Tanaman daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan salah satu tumbuhan asli yang berasal dari wilayah Asia Tenggara. Tanaman ini tergolong dalam kelompok flora tropis dan telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat lokal sebagai bumbu masakan serta obat tradisional. Berdasarkan data distribusi geobotanis, spesies ini ditemukan secara alami di kawasan Indo-Malaya, meliputi negara-negara seperti Myanmar, Thailand, Malaysia, dan Indonesia. Di Indonesia sendiri, penyebarannya cukup merata, khususnya di wilayah Sumatera, Jawa, Kalimantan, dan Sulawesi.

Habitat utama tanaman ini berada pada daerah dataran rendah hingga perbukitan dengan ketinggian mencapai 1.300 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini biasanya tumbuh di hutan hujan tropis, semak belukar, hutan bambu, dan juga di lahan budidaya rakyat (Hidayat *et al.*, 2022).

Daun salam memiliki banyak sebutan berbeda di berbagai daerah di Indonesia. Di Pulau Jawa tanaman ini dikenal sebagai salam, di wilayah Sumatera disebut manting, di Kalimantan dinamakan serah, sementara di Sulawesi sering disebut dengan nama kastolam. Perbedaan nama tersebut mencerminkan tingginya tingkat pemanfaatan dan pengenalan tanaman ini oleh masyarakat lokal di berbagai daerah. Hal ini juga menunjukkan bahwa daun salam merupakan bagian penting dari kekayaan pengetahuan tradisional Indonesia, khususnya dalam bidang kuliner dan pengobatan (Rismunandar & Nurwati, 2019).

2.4.1. Morfologi dan Taksonomi Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Menurut Widiastuti & Anggraini (2021), tanaman daun salam (*Syzygium polyanthum*) ini dapat tumbuh hingga mencapai ketinggian 20 meter, dengan batang berwarna coklat keabu-abuan, bertekstur kasar, dan bercabang banyak. Daunnya bertipe tunggal dan tersusun berselang-seling, berbentuk lonjong dengan ujung meruncing dan pangkal daun menyempit. Permukaan daun licin dan mengkilap, dengan warna hijau tua di bagian atas dan hijau muda di bagian bawah. Ukuran daunnya bervariasi antara 6-15 cm panjang dan 3-7 cm lebar. Tulang daun menyirip dan tampak jelas dari permukaan bawah. Ketika diremas, daun ini mengeluarkan aroma khas yang disebabkan oleh kandungan minyak atsiri.

Bunga tanaman ini berukuran kecil, berwarna putih, dan tersusun dalam bentuk malai di ujung cabang atau ketiak daun. Bunga bersifat biseksual (berumah satu), artinya satu pohon menghasilkan bunga jantan dan betina.

Buahnya merupakan buah buni berwarna hijau saat muda dan berubah menjadi merah keunguan saat masak, berbentuk bulat kecil, serta mengandung satu biji. Beberapa literatur menyebutkan bahwa buah ini jarang dikonsumsi langsung, namun berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan obat tradisional yang disajikan pada Gambar 4.



Gambar 4. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Klasifikasi tanaman daun salam (*Syzygium polyanthum*) menurut (Cronquist, 1981), yaitu

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Marga	: Syzygium
Jenis	: <i>Syzygium polyanthum</i>

2.4.2. Kandungan Senyawa Fitokimia Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya. Berdasarkan hasil uji fitokimia, ekstrak etanol daun salam diketahui mengandung flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan triterpenoid.

Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang bersifat antioksidan, berfungsi menangkal radikal bebas dan mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif. Saponin memiliki efek sebagai imunostimulan, mampu menurunkan kadar kolesterol, serta memperkuat permeabilitas membran sel mikroorganisme, yang menyebabkan aktivitas antimikroba. Tanin diketahui dapat bertindak sebagai zat astringen yang membantu mengendapkan protein, mempercepat penyembuhan luka, serta memberikan efek antimikroba terhadap bakteri patogen. Alkaloid dalam daun salam memiliki aktivitas sebagai analgesik, antimikroba, dan bersifat toksik terhadap mikroorganisme tertentu. Triterpenoid juga ditemukan dalam ekstrak daun salam dan menunjukkan aktivitas antiinflamasi serta potensi sebagai hepatoprotektor (Ldoeni *et al.*, 2023).

Masih menurut penelitian yang sama, keberadaan senyawa aktif tersebut turut berkontribusi terhadap khasiat daun salam dalam pengelolaan beberapa gangguan metabolismik, salah satunya diabetes melitus. Studi menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam mampu menghambat aktivitas enzim α -glukosidase dan α -amilase, dua enzim utama dalam proses pemecahan karbohidrat menjadi glukosa. Mekanisme ini menyebabkan penurunan absorpsi glukosa di usus, sehingga membantu mengontrol kadar glukosa darah. Selain itu, flavonoid dalam daun salam juga diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat resistensi insulin, yang merupakan faktor penting dalam patogenesis diabetes tipe. Dengan demikian, kandungan fitokimia dalam daun salam mendukung potensinya sebagai agen antidiabetes yang bersifat alami dan relatif aman. Aktivitas farmakologis ini telah dibuktikan melalui penelitian eksperimental yang menunjukkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan setelah pemberian ekstrak daun salam pada hewan uji. Hasil uji fitokimia disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Fitokimia dalam Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

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

Keterangan : (+) = Mengandung golongan senyawa

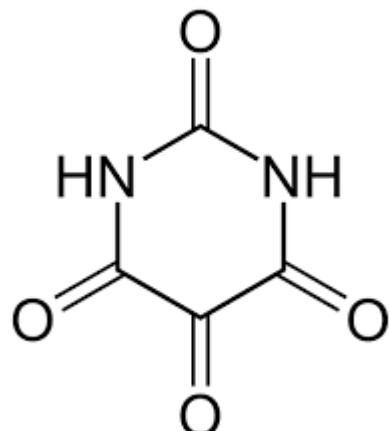
(-) = Tidak mengandung golongan senyawa

(Ldoeni *et al.*, 2023)

2.5. Aloksan

Aloksan (C₄H₂N₂O₄) adalah senyawa organik turunan dari pirimidin yang termasuk ke dalam golongan urea tersubstitusi dan memiliki struktur mirip dengan nukleotida. Dalam literatur kimia, aloksan dikenal pula dengan nama 2,4,5,6-tetraoxopirimidina atau 5,6-dioxourasil, yang merupakan hasil oksidasi dari asam urat menggunakan oksidator kuat seperti asam nitrat atau oksigen aktif. Senyawa ini bersifat hidrofilik, tidak stabil dalam kondisi basa, dan mudah terdegradasi di lingkungan berair.

Secara struktural, aloksan memiliki cincin pirimidin dengan dua gugus karbonil di posisi 5 dan 6, serta gugus amino di posisi 2 dan 4, yang membuatnya sangat reaktif terhadap proses oksidasi maupun reduksi biologis. Struktur kimia aloksan disajikan pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur kimia aloksan (Ighodaro *et al.*, 2018)

Aloksan banyak digunakan dalam riset eksperimental sebagai agen penginduksi diabetes melitus tipe 1 pada hewan laboratorium. Hal ini disebabkan karena aloksan memiliki kemiripan struktur dengan glukosa, yang memungkinkannya masuk ke dalam sel beta pankreas melalui transporter GLUT2. Setelah masuk, aloksan mengalami reduksi membentuk *dialuric acid* yang kemudian mengalami autooksidasi menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Radikal inilah yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel beta pankreas, sehingga menghambat sekresi insulin dan menginduksi kondisi hiperglikemia. Dalam kondisi fisiologis normal, glukosa yang berasal dari hasil metabolisme karbohidrat akan beredar dalam aliran darah dan dimanfaatkan oleh berbagai jaringan sebagai sumber energi utama. Proses perpindahan glukosa dari darah ke dalam sel berlangsung dengan bantuan protein transporter glukosa (GLUT) yang terletak pada membran sel, melalui mekanisme difusi terfasilitasi tanpa memerlukan energi.

Pada sel β pankreas, glukosa diangkut ke dalam sel terutama melalui GLUT2, yaitu transporter dengan kapasitas tinggi dan afinitas rendah yang berperan penting dalam mendeteksi perubahan kadar glukosa darah. Glukosa yang telah masuk kemudian difosforilasi oleh enzim glukokinase menjadi glukosa-6-fosfat dan dimetabolisme melalui jalur glikolisis, sehingga meningkatkan rasio ATP terhadap ADP di dalam sel. Peningkatan rasio ATP/ADP menyebabkan penutupan kanal kalium sensitif ATP, yang diikuti oleh depolarisasi membran sel dan terbukanya kanal kalsium bergantung tegangan. Masuknya ion kalsium ke dalam sitoplasma memicu pelepasan insulin melalui mekanisme eksositosis.

Insulin yang disekresikan selanjutnya berikatan dengan reseptor insulin pada jaringan target, seperti otot rangka dan jaringan adiposa, sehingga mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang menyebabkan translokasi GLUT4 ke permukaan membran sel. Proses ini memungkinkan peningkatan pengambilan glukosa ke dalam sel untuk digunakan dalam proses metabolisme energi atau disimpan sebagai cadangan energi. Sementara itu, pada hepatosit, glukosa masuk ke dalam sel melalui GLUT2 secara independen terhadap insulin dan selanjutnya dimanfaatkan dalam proses glikogenesis atau glikolisis sesuai dengan kebutuhan metabolik tubuh (Rohilla & Ali, 2012).

Selain itu, menurut Lenzen (2008), mekanisme toksitas aloksan sangat tergantung pada kemampuan jaringan target dalam menangani stres oksidatif. Sel beta pankreas sangat rentan terhadap stres ini karena memiliki aktivitas antioksidan endogen yang relatif rendah dibandingkan jaringan lain. Oleh karena itu, paparan aloksan menyebabkan kerusakan progresif pada sel-sel tersebut, hingga menyebabkan terjadinya diabetes melitus yang tergantung pada insulin.

2.6. Mencit (*Mus musculus* L.)

Mencit merupakan salah satu jenis hewan pengerat (Rodentia) yang telah mengalami proses domestikasi dan kini banyak digunakan dalam berbagai bidang penelitian, terutama sebagai hewan model percobaan.

Di antara berbagai spesies mencit, *Mus musculus* adalah yang paling sering digunakan dalam penelitian karena memiliki ukuran tubuh kecil, siklus reproduksi cepat, serta kemudahan dalam pemeliharaan digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Rukmi & Santosa, 2016).

Mencit jantan memiliki beberapa ciri khas, di antaranya adalah tidak memiliki kelenjar keringat, aktif pada malam hari (nokturnal), dan cenderung lebih agresif dibandingkan mencit betina. Pada umur sekitar enam sampai delapan minggu, mencit jantan umumnya memiliki berat badan antara 20 hingga 30 gram (Yuliani *et al.*, 2015).

Struktur jantung mencit terdiri atas empat ruang, yakni dua atrium dan dua ventrikel, dengan ventrikel berdinding lebih tebal. Ciri fisik lainnya meliputi rambut halus berwarna putih (albino), tubuh berbentuk silindris, dan moncong runcing. Mencit jantan memiliki lima pasang puting susu, yakni tiga di bagian dada (toraks) dan dua di bagian perut (abdomen) yang disajikan pada Gambar 6.



Gambar 6. Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)

Adapun klasifikasi mencit menurut Pramono & Malole (1989) sebagai berikut:

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae
Marga	: <i>Mus</i>
Jenis	: <i>Mus musculus</i> L.

Mencit telah mengalami domestikasi dan sudah diterkan secara selektif. Pada saat ini ada berbagai macam galur, dan setiap galur memiliki ciri yang khas. Mencit yang digunakan pada penelitian umumnya jenis mencit jantan karena mencit jantan memiliki kemampuan kecepatan metabolisme yang lebih cepat dan kondisinya lebih stabil dibandingkan mencit betina. Selain itu, mencit jantan tidak terpengaruh oleh siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada mencit betina. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 25-35 gram dengan luas permukaan tubuhnya 36 cm pada bobot 20 gram. Bobot ketika lahir berkisar antara 0,5-1,5 gram yang akan meningkat sampai kurang dari 40 gram pada umur 70 hari atau dua bulan. Sebagai hewan percobaan, mencit memiliki beberapa keunggulan siklus hidup yang relatif cepat, jumlah anak perkelahiran banyak dan mudah diatasi (Wulandari *et al.*, 2017).

III. METODE PENELITIAN

3.1. Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus sampai dengan November 2025 di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung untuk pemeliharaan dan perlakuan hewan uji, penginduksian aloksan pada mencit, pemberian ekstrak daun salam pada mencit dan pembedahan organ mencit. Untuk pembuatan ekstrak daun salam dilakukan di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi FMIPA, dan pembuatan preparat histopatologi hati mencit hiperglikemia dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) 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, serta *evaporator* yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak daun salam. Untuk pemeliharaan mencit digunakan kandang, tempat makan, dan tempat minum. Alat lainnya meliputi timbangan digital, *glucometer strips*, seperangkat alat bedah, *sonde* lambung, botol film, dan alat tulis. Sementara itu, untuk keperluan preparasi jaringan dan pengamatan histopatologi hati mencit, digunakan perlengkapan mikroteknik seperti alat *embedding*, *cassette*, *waterbath*, *incubator*, *staining jar*, dan mikrotom. Selain itu, digunakan mikroskop binokuler, gelas benda, gelas penutup, serta kamera untuk dokumentasi hasil pengamatan histopatologi hati mencit.

3.2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi t daun salam (*Syzygium polyanthum*), yang diperoleh dari kebun yang berlokasi di Jalan Pramuka Gang Dipangga V. Selain itu, digunakan aloksan, akuades, etanol 96%, kloroform, kapas, dan sekam. Untuk pembuatan preparat mikroteknik, bahan yang digunakan meliputi xilol, alkohol bertingkat, parafin, larutan pewarna *Harris Haematoxylin-Eosin* dan *Kanada balsam*, HCl fisiologis, larutan *Bouin*, pelet mencit (*rat bio*), *Carboxymethylcellulose – Natrium* (CMC Na), serta air mineral.

3.3. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan untuk penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 25-35gram yang diperoleh dari Balai Veteriner 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 hati 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 25-35gram, makanan berupa pelet, 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 (K0) yang hanya diberi makan dan minum, sebagai kontrol.
2. Kelompok kontrol negatif (K-) 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 dimerasasi 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 (Dewi & Mulangsri, 2023).

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*) berumur sekitar 2–3 bulan dengan rata-rata berat badan 35 gram. Sebanyak 25 ekor mencit dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, masing-masing terdiri atas lima ekor, sesuai dengan rancangan percobaan yang telah ditetapkan. Setiap kelompok ditempatkan dalam kandang terpisah yang telah dilengkapi alas berupa sekam kering dan bersih guna menjaga kenyamanan serta higienitas lingkungan pemeliharaan. Selama masa penelitian, mencit diberikan pakan standar berupa pelet dan air minum berupa air mineral secara ad libitum untuk menunjang kebutuhan nutrisi serta mencegah terjadinya dehidrasi dan stres. Sebelum perlakuan diberikan, seluruh hewan uji diaklimatisasi selama tujuh hari di lingkungan kandang percobaan.

Proses aklimatisasi ini bertujuan untuk memungkinkan hewan beradaptasi secara fisiologis dan perilaku terhadap lingkungan baru, sehingga meminimalkan pengaruh stres yang dapat memengaruhi hasil penelitian (Mutiarahmi *et al.*, 2021).

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 *et al.*, 2018). Sebelum penginduksian aloksan pada mencit, mencit harus dipuaskan selama 8-12 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 gula darah pada setiap mencit yang digunakan. Setelah pemeriksaan gula darah berlangsung selama 2 jam, aloksan diinduksikan pada mencit dengan disuntikkan 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 intraperitoneal pada mencit (volume)

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

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

$$= 30 \text{ gram} \times \frac{x}{100g} = 0,03 \text{ mL}$$

Total volume larutan aloksan yang 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)

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

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

2. Dosis 250 mg/gBB (P2)

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

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

3. Dosis 350 mg/gBB (P3)

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

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

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)

$$\begin{aligned} \text{Volume pemberian} &= \text{berat badan} \times \text{persen pemberian} \\ &= 30 \text{ gram} \times 1\% \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Total volume} &= 0,3 \times 5 \text{ (mencit)} \times 14 \text{ (hari)} \\ &= 21 \text{ mL} \end{aligned}$$

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

Dosis P1 = 0,315 gram ekstrak daun salam + 21 mL CMC Na 1%

Dosis P2 = 0,525 gram ekstrak daun salam + 21 mL CMC Na 1%

Dosis P1 = 0,735 gram ekstrak daun salam + 21 mL CMC Na 1%

3.5.3.3. Pengukuran Berat Badan Mencit

Selama 14 hari percobaan, berat badan mencit ditimbang pada hari ke - 1, 6, 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* (Gluco Dr). Sebelum dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah mencit sebelumnya dipuaskan selama 8-12 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 menggunakan hanya dapat digunakan untuk satu kali percobaan.

3.5.3.5. Pembuatan Preparat Histopatologi Hati Mencit

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

1. Fiksasi

Organ hati difiksasi dengan menggunakan larutan *Neutra Buffer Formalin* 10% selama 3 jam dan dicuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali. Kemudian dipotong dan dimasukan 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 1jam secara bergantian dan berurutan. Tujuan penjernihan adalah untuk menghilangkan alkohol dan menjernihkan jaringan.

4. Impregnasi/infiltasi

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 derajat celcius.

5. Embedding

Jaringan yang telah melalui tahap clearing kemudian ditempatkan ke dalam cetakan logam. Selanjutnya, parafin 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 parafin 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 parafin 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 water bath 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 Haematoxylin 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 dimasukan ke dalam xitol I, II. Masing-masing dilakukan selama 1 menit.
2. Slide dimasukan ke dalam alkohol absolut 1, 90%, 80%, dan 75% masing-masing 1 menit..
3. Slide dicuci dengan aquadest selama 1 menit.
4. Slide dimasukan ke dalam bahan pewarna preparat meyer hematosilin selama 5-7 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 5 menit.
5. Slide dimasukan ke dalam Li CO₃ selama 3 menit, untuk memperjelas warna.
6. Slide dimasukan ke dalam alkohol 95% sebanyak 10 celupan.
7. Slide dimasukan ke dalam eosin selama 3 menit. Setelah itu dimasukkan ke dalam alkohol 80%, alkohol 90% dan alkohol absolute masing-masing sebanyak 10 celupan.

8. Slide dicelupkan ke dalam xitol 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 dibawah mikroskop dengan pemberian pembesaran 400x.

3.5.3.6. Pengamatan Histopatologi Hati Mencit

Pengamatan preparat dilakukan dengan membandingkan gambaran kerusakan hati melalui pengamatan mikroskopis menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada seluruh lapang pandang (Utomo, B., 2013).

Kerusakan hati yang paling sering dan mudah diamati secara histopatologi adalah nekrosis hepatosit, degenerasi sel, dan perlakuan hati (*steatosis*), sehingga kerusakan hati lebih mudah dinilai berdasarkan perubahan morfologi jaringan parenkim hati. Kriteria penilaian derajat kerusakan hati diambil dari area dengan kerusakan tertinggi, kemudian dihitung berdasarkan tingkat nekrosis, infiltrasi sel radang, perubahan struktur lobulus hati, dan perubahan degeneratif pada hepatosit (Manatar, R., 2013).

3.5.3.7. Pengumpulan Data

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah:

1. Mengukur kadar glukosa darah mencit pada seluruh kelompok mencit perlakuan.
2. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop cahaya terhadap struktur mikroskopis hati dengan derajat kerusakan sel hepatosit, sinusoid, dan jaringan.

Parameter perubahan histopatologi yang diamati meliputi perubahan struktur inti dan sitoplasma hepatosit, tanda-tanda degenerasi dan nekrosis, infiltrasi sel radang, kongesti sinusoid, serta gangguan arsitektur lobulus hati. Dokumentasi hasil pengamatan dilakukan melalui pemotretan menggunakan 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, pengaruh kelompok perlakuan serta interaksi waktu x kelompok. Uji lanjut antar waktu dan kelompok dilakukan menggunakan metode Bonferroni. Interpretasi signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Data hasil skoring kerusakan histopatologi hati pada radang, degenerasi, dan nekrosis 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 rata-rata antara dua kelompok dari semua kelompok Interpretasi signifikan jika nilai $p < 0,05$.

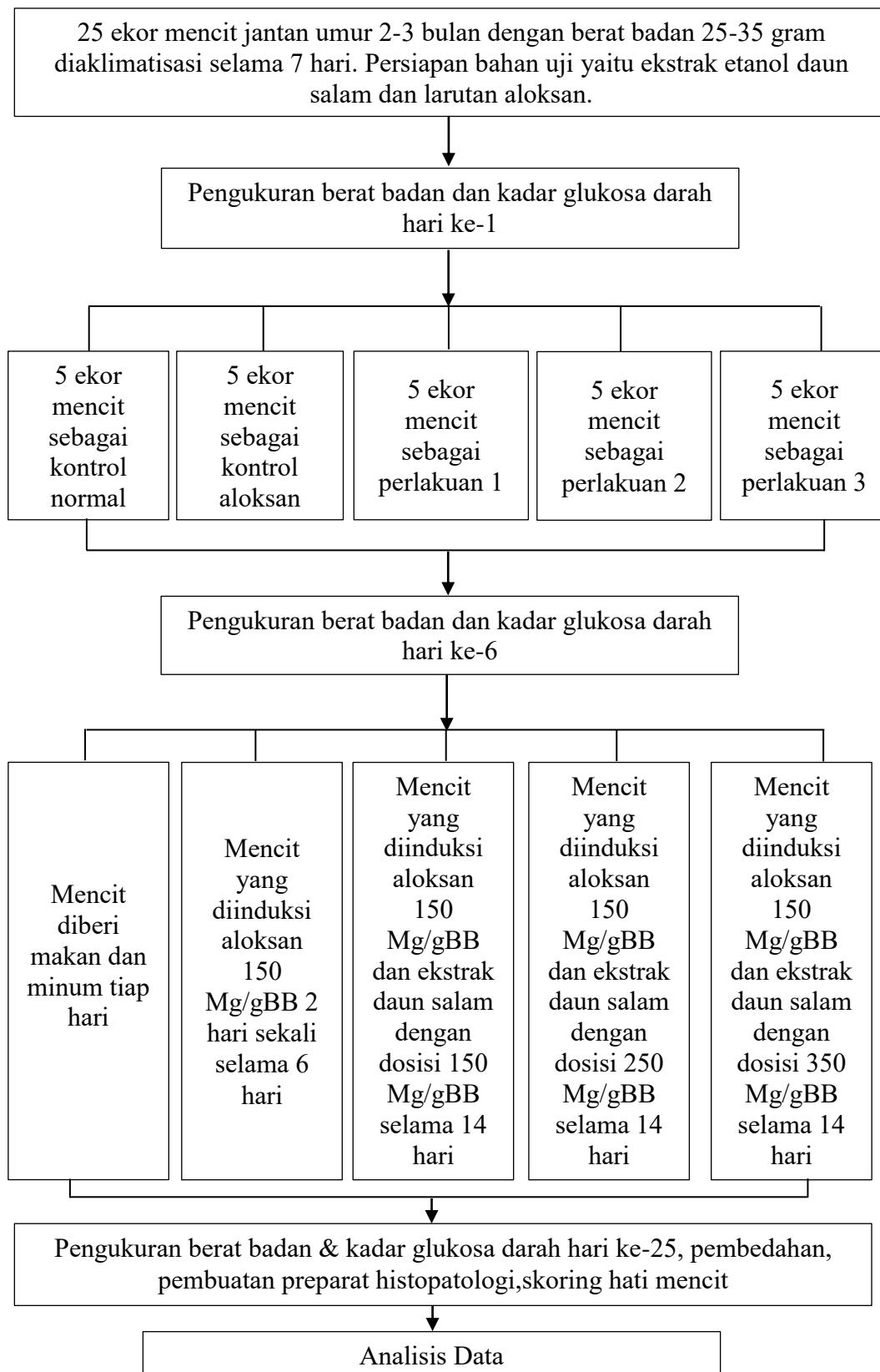
3.6.2. Data Kualitatif

Hasil pengamatan histopatologi hati mencit di bawah mikroskop dianalisis secara deskriptif kuantitatif berdasarkan tingkat kerusakan yang terjadi sebelum dan setelah perlakuan.

Tabel 2. Nilai Skoring Kerusakan Histopatologi Hati (Wardhani, *et al.*, 2020)

Kerusakan	Keterangan	Skor
Normal	Tidak terdapat perubahan pada jaringan hepar. Sel-sel hati tampak normal dengan susunan teratur, inti sel bulat jelas, tidak ditemukan infiltrasi sel radang, degenerasi, ataupun nekrosis.	0
Radang ringan	Terjadi infiltrasi sel radang ringan pada jaringan hati, ditandai dengan akumulasi sel radang yang menyebar kurang dari sepertiga ($<\frac{1}{3}$) lapangan pandang mikroskop.	1
Radang Sedang	Perubahan degenerasi sedang seluas $\frac{1}{3} - \frac{2}{3}$ lapangan pandang	2
Radang berat	Infiltrasi sel radang tampak sangat banyak dan menyebar luas, mencakup lebih dari dua pertiga ($>\frac{2}{3}$) lapangan pandang.	3
Degenerasi ringan	Hepatosit menunjukkan perubahan ringan seperti vakuolisasi ringan atau perubahan struktur sitoplasma pada area $<\frac{1}{3}$ lapangan pandang.	1
Degenerasi sedang	Hepatosit mengalami perubahan struktural yang lebih nyata, seperti vakuola besar dan perubahan inti, menyebar pada $\frac{1}{3}-\frac{2}{3}$ lapangan pandang.	2
Degenerasi berat	Hepatosit mengalami degenerasi luas di $>\frac{2}{3}$ lapangan pandang, tampak kehilangan struktur seluler normal.	3
Nekrosis ringan	Terdapat sel-sel hati yang mengalami kematian (nekrosis) pada area $<\frac{1}{3}$ lapangan pandang. Inti sel mulai piknotik atau mengalami karyolisis.	1
Nekrosis sedang	Nekrosis tampak meluas, mencakup $\frac{1}{3}-\frac{2}{3}$ area jaringan hati. Sel-sel mati tampak kehilangan struktur, dengan sisa inti yang tidak jelas.	2
Nekrosis berat	Seluruh jaringan hepar menunjukkan tanda nekrosis berat, lebih dari $\frac{2}{3}$ lapangan pandang, dengan sel pecah dan menyisakan puing sitoplasma dan inti (karioreksis).	3

3.7 Diagram Alir Penelitian



Gambar 7. Diagram alir penelitian.

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) pada mencit (*Mus musculus L*):

1. Berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus L*) yang mengalami hiperglikemia akibat induksi aloksan. Seluruh dosis perlakuan menunjukkan penurunan kadar glukosa, namun tingkat penurunan tertinggi tampak pada dosis yang lebih besar.
2. Berpengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L*) yang mengalami kerusakan akibat aloksan, ditandai dengan berkurangnya sel radang, degenerasi sel, dan nekrosis sel.

5.2. Saran

Untuk memperoleh hasil yang lebih baik, penulis menyarankan

1. Penelitian lanjutan disarankan untuk mengevaluasi dosis di atas 350 mg/gBB guna mengetahui batas efektivitas dan potensi toksitas ekstrak etanol daun salam terhadap organ vital.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan menggunakan metode analisis biokimia, seperti pengukuran enzim hati ALT (*Alanine Aminotransferase*), AST (*Aspartate Aminotransferase*) dan kadar insulin, untuk memperkuat bukti efek hepatoprotektif dan antihiperglikemik ekstrak daun salam.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, M. M., Rahman, M. M., & Akhtar, M. T. 2023. A clinical overview of early symptoms and complications of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 22(1), 45-56.
- Afelita, T., Sari, I. P., Zulkarnain, R. C., & Lubis, N. H. 2020. Uji efektivitas ekstrak daun lembayung (*Vigna unguiculata*) terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes melitus yang diinduksi aloksan. *Jurnal Ibnu Sina Biomedika*, 4(1), 14-20.
- Apriyani, A., Fitriani, A., & Ramadhan, R. 2022. Pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologi hati. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 21(1), 1-8.
- Astuti, K. I. 2017. Uji aktivitas infusa akar Tawas Ut (*Ampelocissus rubiginosa* L.) sebagai hepatoprotektor terhadap mencit putih jantan BALB/C yang diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl4). *Jurnal Pharmascience (PPJP ULM)*.
- Azmi, F. 2016. Anatomi dan histologi hepar. *Jurnal Kedokteran*, 1(2), 147-154.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrated System of Clasification of Flowering Plants*. Columbia University Press. New York.
- Dewi, Y. D. H., & Mulangsri, D. A. K. 2023. Perbedaan kadar flavonoid total ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan metode refluks dari beberapa jenis pelarut dan aktivitas antibakteri. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 18(2).
- Dinata, E., Meldawati, M., & Halim, Y. 2024. Pengaruh pemberian senyawa antioksidan terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan (JIKA)*, 13(1), 45-53.
- Etuk. 2010. Animals models for studying diabetes melitus. *Agric Biol J N Am*, 1(2):130-134.

- Fatmawati, A. 2024. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida L.*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus L*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 5(4), 10435-10440.
- Guengerich, F. P. 2008. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 70-83.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. 2021. *Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.
- 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.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. 2014. *Textbook of medical physiology* (12th ed.). Elsevier Saunders.
- Hartati, R., Yuliastri, A., & Damayanti, R. 2021. Aktivitas antihiperglikemik dan hepatoprotektif daun salam pada tikus model diabetes. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 45-53.
- Hartati, R., Yuliastri, A., & Damayanti, R. 2021. Aktivitas antihiperglikemik dan hepatoprotektif daun salam pada tikus model diabetes. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 45-53.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press.
- Hidayat, A., Sari, R. M., & Rahmi, M. 2022. Identifikasi Morfologi dan Pemanfaatan Tanaman *Syzygium polyanthum* oleh Masyarakat Lokal. *Jurnal Ilmu Pertanian Tropis*, 10(1), 45-53.
- Hidayati, R. 2019. Aktivitas hepatoprotektif ekstrak daun salam pada tikus yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄). *Jurnal Farmasi dan Sains*, 7(1), 23-30.
- Hidayati, M. D., Ersam, T., Shimizu, K., & Fatmawati, S. 2017. Antioxidant activity of *Syzygium polyanthum* extracts. *Indonesian Journal of Chemistry*, 17(1), 49-53.
- 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.

- Indriani, D., Arifin, H., & Maharani, D. S. 2021. Diabetes Melitus Gestasional dan Faktor Risiko yang Berhubungan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 34(1), 45-52.
- Iskandar, R., & Putri, L. D. 2021. Kadar glukosa darah dan faktor yang memengaruhinya pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 12(1), 45-53.
- Iskandar, S. G., Swasti, Y. R., & Yanuartono. 2019. Pengaruh pemberian serbuk biji alpukat terhadap glukosa darah dan berat badan mencit hiperglikemia. *Jurnal Teknologi Pertanian*, 20(1), 45-52.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. 2015. *Histologi Dasar: Teks dan Atlas* (Edisi ke-12). Jakarta: EGC.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. 2018. *Basic Histology: Text and Atlas*. McGraw-Hill Education.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2017. *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2021. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Elsevier.
- Kuntz, E., & Kuntz, H.D. 2008. *Hepatology: Textbook and Atlas*. Springer.
- Kurniawan, D., Siregar, M., & Sari, R. 2020. Pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu pada masyarakat di wilayah kerja Puskesmas. *Jurnal Medika Mitra*, 2(1), 45-53.
- Kurosawa, Y., & Kato, M. 2001. Histological and functional features of the liver in mice. *Experimental Animals*, 50(2), 123-132.
- Kurniawati, D., & Lestari, S. 2021. Pengaruh ekstrak etanol daun katuk terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Biomedik Indonesia*, 13(2), 112-120.
- Kurniawati, T., & Lestari, N. 2021. Aktivitas antioksidan ekstrak tanaman herbal terhadap nekrosis hati pada hewan uji. *Jurnal Fitofarmaka*, 9(2), 87-95.
- Kumar, S., & Pandey, A. K. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*.

- 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.
- Ldoeni, L., Rauf, R. A., Wahyuni, S., Widiyanto, W., & Kartinah, N. T. 2023. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum Wight.*) pada Tikus Putih Galur Wistar Jantan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 21(2), 5012-5018.
- Lolok, N. M. S., Wewengkang, D. S., & Lolo, W. A. 2020. Aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dari ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9(2), 123-130.
- Lenzen, S. 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51, 216-226.
- Manatar, R. 2013. Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar yang Diberi Virgin Coconut Oil dengan Induksi Parasetamol. *Jurnal Biomedik: JBM*, 5(1), 1-6.
- Manna, P., Das, J., Ghosh, J., dan P. C. Sil. 2010. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of nos, parp, i κ ba/nf- β , mapks, and mitochondria-dependent pathways: prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radical Biology and Medicine* 48(11):1465-1484.
- Manatar, R. 2013. Penilaian derajat kerusakan histopatologi hati pada hewan coba. *Jurnal Ilmu Kedokteran Hewan*, 5(1), 30-38.
- Meldawati, M. 2022. *Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus*. UNPRI Press.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. 2021. Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1): 134-145.
- Maulida, A., S. Ilyas dan S. Hutahean. 2013. Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus L.*) yang Dipajangkan Monosodium Glutamat (MSG). *Saintia Biologi*, 1(2):15-20.
- Nuryani. 2022. Efek hiperglikemia terhadap sistem imun bawaan dan kerentanan terhadap infeksi. *Tirtayasa Medical Journal*, 4(1), 45-52.
- Nugroho, A. E., Riyanto, S., Sukandar, E. Y., & Maulana, A. 2018. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi senyawa fenolik terhadap kerusakan jaringan hati pada model hewan percobaan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), 101-109.

- Nurrahmah, I., Setyawati, W. A., & Amalia, R. 2017. Kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2), 60-66.
- Nurrahmah, S., Fadilah, F., & Syamsuar, S. 2017. Uji efektivitas ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan glukosa darah mencit. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(1), 8-13.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. 2024. Peran antioksidan flavonoid dalam menghambat radikal bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 6(2), 188–197.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). 2021. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB Perkeni.
- Permana, H., & Soegondo, S. 2020. Diabetes Melitus Tipe 2 Panduan Diagnosis dan Terapi. *Kedokteran Indonesia*, 70(3), 134-142.
- Pribadi, G. A. 2008. Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai hewan model penelitian Nikotin. *Skripsi*. ITB. Bogor.
- 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.
- Purwanti, R. 2019. Teknik pembuatan preparat histopatologi metode parafin dan pewarnaan HE. *Jurnal Laboratorium Medik*, 7(1), 20-28.
- Putra, I., & Hamzah, H. 2022. Kadar glukosa darah sebagai indikator diagnostik diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran Nusantara*, 11(1), 12-20.
- Putri, N. A., Khristian, E., & Durachim, A. 2023. Tinjauan pewarnaan Hematoksilin-Eosin dan Periodic Acid-Schiff terhadap kerusakan hati mencit yang diinduksi aloksan. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*, 5(2), 296-302.
- Pramona & Malole. 1989. *Pengantar Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB. Bogor.
- Rakhmawati, A., & Surbakti, N. M. 2020. Pengaruh ekstrak daun salam terhadap glukosa darah dan jaringan hati tikus diabetes. *Jurnal Biologi Tropis*, 20(3), 200-206.
- Rahmawati, N., Andini, F., & Lestari, D. 2020. Aktivitas antihiperglikemik ekstrak daun salam terhadap mencit hiperglikemik. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 7(2), 112-120.

- Rahman, K., Rahman, S., & Siddiqui, M. R. 2016. Oxidative stress and hepatotoxicity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(3), 1-7.
- Rahayu, D., Sari, M., & Widodo, H. 2021. Mekanisme inflamasi hati pada tikus terinduksi aloksan dikaitkan dengan peningkatan reactive oxygen species. *Jurnal Sains Medik*, 12(3), 155-162.
- Rakhmawati, D., & Surbakti, R. 2020. Efek ekstrak etanol daun salam terhadap kadar gula darah dan histopatologi hati tikus diabetes aloksan. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 11(2), 154-160.
- Rismunandar, R., & Nurwati, N. 2019. Tinjauan Botani dan Khasiat Tanaman Obat Tradisional Indonesia. *Jurnal Biologi Tropis*, 19(2), 85-91.
- Rohilla, A., & Ali, S. 2012. Alloxan induced diabetes: Mechanisms and effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2), 819-823.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. 2020. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. Wolters Kluwer.
- Rahayu, S., Lestari, W., & Nugroho, A. 2018. Pengaruh ekstrak daun salam terhadap perbaikan histologi hati tikus diabetes yang diinduksi aloksan. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(1), 43-50.
- Rukmi, I. G. A., & Santosa, K. A. 2016. Penggunaan mencit (*Mus musculus*) sebagai model hewan coba dalam penelitian biomedik. *Jurnal Veteriner*, 17(3), 421-429.
- Sari, A. K., Hidayat, D., & Rahmawati, N. 2022. Kerusakan hepatoseluler akibat diabetes mellitus: Kajian histologis dan biokimia. *Jurnal Biomedika dan Farmasi*, 10(1), 33-41.
- Sari, D. P., & Widodo, R. 2019. Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun salam pada model inflamasi akut mencit. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 6(1), 45-52.
- Sari, N. P., Wahyuni, A. D., & Rahayu, D. 2021. Regulasi glukoneogenesis dan perannya dalam metabolisme energi. *Jurnal Biologi Molekuler*, 6(2), 97-105.
- Sari, M., Yuliani, R., & Putra, I. 2019. Kandungan flavonoid daun salam sebagai antioksidan dalam perbaikan kerusakan sel pankreas pada tikus aloksan. *Jurnal Biologi Kesehatan*, 5(1), 45-52.
- Sari, L. M., Andriani, R., & Fathurrahman, M. 2021. Glukoneogenesis sebagai mekanisme adaptif homeostasis glukosa. *Jurnal Fisiologi Indonesia*, 5(1), 22-28.

- Setyawan, A., Putri, M. A., & Wicaksono, B. 2021. Kerusakan histologis hati pada hewan coba akibat induksi aloksan: Mekanisme dan gambaran mikroskopis. *Jurnal Sains Veteriner*, 19(3), 112-120.
- Setiadi, R., Pratiwi, R. D., & Susanti, E. 2020. Aktivitas antidiabetes senyawa saponin dan alkaloid terhadap penurunan kadar glukosa darah. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 8(1), 45-52.
- Soewondo, P., Subekti, I., & Retnoningrum, D. S. 2019. Diagnosis dan Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 1. *Acta Medica Indonesiana*, 51(2), 129-136.
- 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.
- Suhita, N., Widodo, A., & Rahayu, S. 2013. Prosedur pembuatan preparat histologi hewan dengan teknik parafin. *Jurnal Sains Veteriner*, 1(1), 15-22.
- Suandy, F. A., & Nasution, M. A. 2023. Dampak pemberian sirup beras merah fermentasi bubuk barley terhadap berat badan tikus Wistar diabetes yang diinduksi aloksan. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 5(2), 88-95.
- Suwandi, D., Prasetyo, A., & Ningsih, R. 2021. Respon inflamasi hati pasca pemberian antioksidan alami pada hewan coba terinduksi aloksan. *Jurnal Biologi Tropis*, 18(4), 201-210.
- Suryanegara, N. M., Suryani, Y. D., & Acang, N. 2021. Scoping review: Pengaruh kadar gula darah tidak terkontrol terhadap komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, 3(2), 123-130.
- Sukmanadi, M., Yuniarti, P., & Andriani, S. 2021. Histologi hati pada hewan model percobaan: Struktur dan fungsi. *Jurnal Veteriner Indonesia*, 12(3), 101-110.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537-546.
- Santoso, A., & Maharani, M. 2020. Degenerasi hidropik hepatosit sebagai indikator awal stres oksidatif pada hewan coba. *Jurnal Ilmu Kedokteran Hewan*, 14(2), 134-142.
- Sukmanadi, M., Effendi, M. H., Fikri, F., & Purnama, M. T. E. 2021. Liver-histological improvement after capsaicin administration in mice with aflatoxin B1 intoxication. *Pharmacognosy Journal*, 13(6 Suppl), 1577-1581.

- Saputra, A., Rahmawati, D., & Widodo, H. 2021. Perubahan histopatologi hati pada model diabetes melitus akibat stres oksidatif. *Jurnal Biologi Kesehatan*, 9(2), 33-41.
- Subroto, 2010. *Dalam Tumbuhan obat II*. Yogyakarta Press: Universitas Gay Mada. Yogyakarta.
- Treuting, P. M., Dintzis, S. M., & Montine, K. S. 2012. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas*. Academic Press.
- Tania, P. O. A., Handayani, S., & Rahmawati, D. 2021. Perubahan histopatologi hati akibat stres oksidatif pada tikus putih setelah induksi zat toksik. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*, 3(2), 85-92.
- Tania, P. O. A., Misuari, P. A., Yudhayana, S., & Prayoga, K. A. E. 2021. Liver histopathological change and malondialdehyde level of Rattus norvegicus on administration of Curcuma zedoaria and paracetamol toxic dose. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*, 3(1), 38-46.
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. 2017. The liver. *Current Biology*, 27(21), R1147-R1151.
- Ukratalo, A. M., Amahoru, G., Manery, D. E., Zuneldi, T., Pangemanan, V. O., & Loilatu, M. F. 2024. Perubahan berat badan mencit (*Mus musculus*) model diabetes mellitus tipe 1 yang diterapi ekstrak alga coklat *Sargassum* sp. *Jurnal Anestesi*, 8(1), 22-31.
- Umami, N. 2013. Pengaruh aktivitas pencernaan terhadap kadar glukosa darah. *Jurnal Kesehatan Prima*, 13(1), 1-5.
- Utami, M. T., Yuliani, R. N., & Prasetyo, D. 2021. Induksi aloksan sebagai model hewan diabetes mellitus: Kajian mekanisme dan aplikasinya. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 10(2), 90-97.
- Utomo, B. 2013. Studi Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Pemanis Buatan. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 2(1), 1-6.
- Ukratalo, M., Saputro, A., & Yuningsih, R. 2024. Perubahan berat badan hewan model diabetes yang diinduksi aloksan. *Jurnal Biomedik Veteriner*, 12(1), 33-41.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84.

- Wahyuni, D., & Kartika, M. 2022. Glikogenolisis dan glukoneogenesis: Peran penting dalam metabolisme energi saat puasa. *Jurnal Sains Biomedik*, 5(3), 110-117.
- Widodo, H., Pramudito, S., & Lestari, D. 2020. Pengaruh kadar glukosa terhadap fungsi kognitif pada usia lanjut. *Jurnal Geriatri Indonesia*, 8(2), 90-96.
- Widiastuti, S., & Anggraini, R. 2021. Studi Botani dan Manfaat Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Tanaman Herbal. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 12(3), 88-95.
- Wulandari, D., & Putra, R. A. 2019. Aktivitas hipoglikemik ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap tikus diabetes yang diinduksi aloksan. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 6(1), 34-40.
- Yuliani, S., Sari, A. R., & Widyastuti, Y. 2015. Efek ekstrak tanaman terhadap organ reproduksi mencit jantan. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 7(2), 75-82.
- Yuliani, R., Prasetyo, A., & Lestari, S. 2015. Karakteristik morfologi mencit (*Mus musculus* L.) sebagai hewan uji. *Jurnal Biologi*, 8(2), 55-62.
- Yuliani, L., & Pramudito, M. 2022. Perbaikan histopatologi hati mencit diabetes aloksan setelah pemberian ekstrak herbal sebagai antioksidan alami. *Jurnal Sains dan Kesehatan Indonesia*, 10(3), 210-218.
- Zhao, Y., Wang, C., & Chen, Z. 2021. Flavonoids as therapeutic agents for oxidative stress-related liver diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.