

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)  
TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN STRUKTUR  
PULAU LANGERHANS PANKREAS MENCIT (*Mus musculus L.*) YANG  
MENGALAMI HIPERGLIKEMIA**

**(Skripsi)**

**Oleh**  
**Dita Aprida Sembiring**  
**2217061098**



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

## **ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF BAY LEAF (*Syzygium polyanthum*) ON THE REDUCTION OF BLOOD GLUCOSE LEVELS AND THE STRUCTURE OF THE PANCREATIC LANGERHANS ISLETS IN MICE (*Mus musculus L.*) WITH HYPERGLYCEMIA**

**By**

**DITA APRIDA SEMBIRING**

Hyperglycemia is a condition in which the blood glucose level increases or exceeds the normal limit, which can cause tissue damage including the pancreas, and is a primary sign of diabetes mellitus. Treatment using synthetic drugs still has side effects for patients, so a safer alternative treatment is needed. Alternative treatment can use bay leaves (*Syzygium polyanthum*) because they contain flavonoid, terpenoid, and tannin compounds that can lower blood glucose levels. This study aims to test the effectiveness of ethanol extract of bay leaves in reducing blood glucose levels and the structural damage of the pancreatic Langerhans islets in mice (*Mus musculus L.*) that experience hyperglycemia after being induced with alloxan. This study used 25 male mice divided into 5 treatment groups, namely a control group that was only given food and water, a control group that was only induced with alloxan 150 mg/kg body weight, and 3 treatment groups induced with alloxan 150 mg/kg body weight and given bay leaf extract (150 mg/kg body weight, 250 mg/kg body weight, and 350 mg/kg body weight). Data were analyzed using ANOVA followed by Bonferroni post hoc test. The histopathological scoring results of the pancreatic Langerhans islets were analyzed using the non-parametric Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney post hoc test. The research results showed that the administration of ethanol extract of bay leaves at doses of 150 mg/kg BW and 350 mg/kg BW significantly reduced blood glucose levels in mice, and a dose of 250 mg/kg BW significantly improved body weight recovery in mice compared to alloxan. Regarding the repair of damage to the pancreatic Langerhans islet structure, the optimal doses were found to be 250 mg/kg BW and 350 mg/kg BW. The conclusion of this study is that the administration of ethanol extract of bay leaves affects the reduction of blood glucose levels and the repair of damage to the pancreatic Langerhans islet structure in mice.

**Keywords:** Hyperglycemia, bay leaf, mice, pancreatic histology.

## **ABSTRAK**

### **PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH DAN STRUKTUR PULAU LANGERHANS PANKREAS MENCIT (*Mus musculus L.*) YANG MENGALAMI HIPERGLIKEMIA**

**Oleh**

**DITA APRIDA SEMBIRING**

Hiperglikemia merupakan keadaan dimana kadar glukosa dalam darah meningkat atau melebihi batas normal yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan termasuk pankreas, dan menjadi tanda utama penyakit diabetes melitus. Pengobatan dengan menggunakan obat sintetis masih memiliki efek samping bagi penderita, sehingga diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman. Pengobatan alternatif dapat menggunakan daun salam (*Syzygium polyanthum*) karena mengandung senyawa flavonoid, terpenoid, dan tanin yang mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah dan gambaran kerusakan struktur pulau Langerhans pankreas mencit (*Mus musculus L.*) yang mengalami hiperglikemia setelah diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol yang hanya diberi makan dan minum, kontrol yang hanya diinduksi aloksan 150 mg/gBB, dan 3 kelompok perlakuan diinduksi aloksan 150 mg/gBB dan diberi ekstrak daun salam (150 mg/gBB, 250 mg/gBB, dan 350 mg/gBB). Data dianalisis menggunakan uji ANOVA dan dilanjutkan *post hoc Bonferroni*. Hasil skoring histopatologi pulau Langerhans pankreas dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan *post hoc Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun salam dosis 150 mg/gBB dan 350 mg/gBB secara signifikan mampu terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit, dan dosis 250 mg/gBB secara signifikan meningkatkan pemulihan berat badan mencit dibandingkan dengan aloksan. Pada perbaikan kerusakan struktur pulau Langerhans pankreas, didapatkan dosis optimalnya 250 mg/gBB dan 350 mg/gBB. Kesimpulan pada penelitian ini yaitu pemberian ekstrak etanol daun salam berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan struktur pulau Langerhans pankreas mencit.

**Kata kunci:** Hiperglikemia, daun salam, mencit, histologi pankreas.

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)  
TERHADAP PENURUNAN GLUKOSA DARAH DAN STRUKTUR  
PULAU LANGERHANS PANKREAS MENCIT (*Mus musculus L.*) YANG  
MENGALAMI HIPERGLIKEMIA**

**Oleh**  
**Dita Aprida Sembiring**  
**2217061098**

**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  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

## HALAMAN PENGESAHAN

Judul Skripsi

: PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM  
(*Syzygium polyanthum*) TERHADAP PENURUNAN  
GLUKOSA DARAH DAN STRUKTUR PULAU  
LANGERHANS PANKREAS MENCIT (*Mus*  
*musculus* L.) YANG MENGALAM HIPERGLIKEMIA

Nama Mahasiswa

: Dita Aprida Sembiring

NPM

: 2217061098

Jurusan/Program Studi

: Biologi/S1 Biologi Terapan

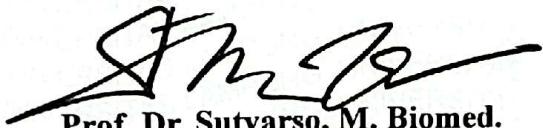
Fakultas

: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

**MENYETUJUI,**

I. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



Prof. Dr. Sutyrso, M. Biomed.

NIP. 195704241987031001

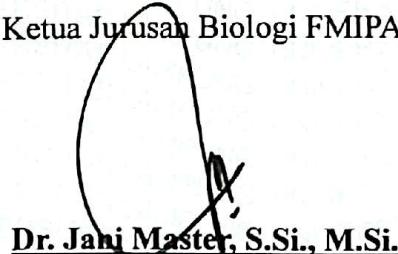
Pembimbing II



Dr. Nuning Nurcahyani, M. Sc.

NIP. 196603051991032001

II. Ketua Jurusan Biologi FMIPA



Dr. Janti Master, S.Si., M.Si.

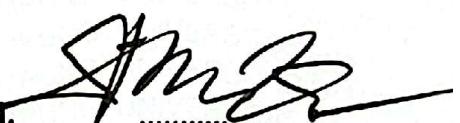
NIP. 198301312008121001

## MENGESAHKAN

### 1. Tim Pengaji

Ketua Pengaji

: Prof. Dr. Sutyarso, M. Biomed.



Sekretaris

: Dr. Nuning Nurcahyani, M. Sc.



Pengaji

Bukan Pembimbing : Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed. ....



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



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

NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 28 Januari 2026

## **SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dita Aprida Sembiring  
NPM : 2217061098  
Program Studi : S1 Biologi Terapan  
Jurusan : Biologi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul:

**“Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Struktur Pulau Langerhans Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*) yang Mengalami Hiperglikemia”**

Apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini merupakan hasil karya saya sendiri. Segala sumber yang digunakan telah dicantumkan sesuai dengan kaidah penulisan ilmiah.

Demikian surat pernyataan ini saya buat, apabila di kemudian hari terbukti tidak sesuai dengan pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku.

Bandar Lampung, 28 Januari 2026

Yang Menyatakan,



Dita Aprida Sembiring

NPM. 2217061098

## **RIWAYAT HIDUP**



Penulis dilahirkan di Karang Bangun, pada tanggal 09 April 2004. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara oleh pasangan Bapak Aminton Sembiring dan Ibu Rosdelina Sinaga. Penulis beralamat di Huta V, Karang Bangun, Kecamatan Siantar, Kabupaten Simalungun, Provinsi Sumatera Utara. Penulis mengawali pendidikan pertamanya di SD Negeri 096135 Rambung Merah tahun 2010. Kemudian, pada tahun 2016, penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 2 Siantar. Pada tahun 2019, penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 3 Pematang Siantar.

Pada tahun 2022, penulis tercatat sebagai salah satu mahasiswa Jurusan Biologi, Program Studi Biologi Terapan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah aktif di Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) sebagai Anggota Kaderisasi dan Kepemimpinan di tahun 2022-2023.

Pada bulan Desember 2024 – Januari 2025, penulis telah melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Balai Standardisasi dan Pelayanan Jasa Industri Palembang dengan judul “**Analisis Keberadaan Bakteri *Escherichia coli* pada Sampel Air Minum Dalam Kemasan (AMDK) di Laboratorium Mikrobiologi Balai Standardisasi dan Pelayanan Jasa Industri Palembang**”. Kemudian, pada bulan Juli – Agustus 2025 penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Batu Putuk, Kecamatan Teluk Betung Barat. Terakhir, penulis melaksanakan kegiatan penelitian di Laboratorium Botani, Zoologi dan Balai Veteriner Lampung pada bulan September 2025.

## **MOTTO**

**“Serahkanlah perbuatanmu kepada TUHAN, maka terlaksanalah segala rencanamu.”**

*(Amsal 16:3)*

**“Segala perkara dapat kutanggung di dalam Dia yang memberi kekuatan kepadaku.”**

*(Filipi 4:13)*

**“It does not matter how slowly you go as long as you do not stop.”**

**“Tidak masalah berjalan lambat, asalkan tidak berhenti”**

*(Confucius)*

**“Doakan pekerjaan mu, Kerjakanlah doa mu”**

*(Dita Sembiring)*

## **PERSEMBAHAN**

Dengan mengucap syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat, anugerah, kemudahan, kesehatan serta kekuatan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Ku persembahkan karya kecil ku ini untuk...

Kedua orangtua yang sangat saya cintai dan sayangi, Bapak Aminton Sembiring dan Ibu Rosdelina Sinaga, yang selalu memberikan semangat, kekuatan, doa serta dukungan kepada saya. Selalu membimbing saya dalam tiap rencana yang akan saya lakukan dan selalu berkorban supaya apa yang saya butuhkan terpenuhi. Kedua orangtua saya yang selalu bekerja keras untuk pendidikan anak-anaknya.

Kedua adik saya Amro Tuah Sembiring dan Amru Tuah Sembiring, yang juga selalu memberikan dukungan serta semangat.

Seluruh Bapak dan Ibu Dosen yang telah sabar dan ikhlas dalam menyampaikan dan memberikan ilmu yang bermanfaat untuk saya.

Seluruh sahabat-sahabat serta teman angkatan yang selalu ada bersama-sama menjalani perkuliahan dan menjadi tempat bercerita.

Serta Almameterku tercinta yang menjadi kebanggaan saya dan akan selalu saya ingat sampai kapanpun.

## **SANWACANA**

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas anugerah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Struktur Pulau Langerhans Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*) yang Mengalami Hiperglikemia”** dibuat sebagai bentuk pertanggung jawaban penulis selama menempuh pendidikan Strata 1 dan merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) di Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kesalahan dan kekurangan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Kedua orangtua saya tercinta, Bapak Aminton Sembiring dan Ibu Rosdelina Sinaga, yang telah menjadi orang terhebat di hidup saya. Selalu memberi doa, dukungan dan semangat untuk saya dalam menjalani apapun yang saya lakukan terutama dalam menyelesaikan skripsi ini. Selalu bekerja keras tanpa kenal lelah untuk pendidikan anak-anaknya. Mencintai dan menyayangi saya dengan tulus. Terimakasih atas perjuangan yang telah kalian lakukan sehingga saya sampai dititik ini, karena tanpa kalian saya tidak berarti apa-apa. Kalian harus selalu tahu bahwa saya mencintai kalian lebih dari apapun.
2. Kedua adik saya tersayang, Amro Tuah Sembiring dan Amru Tuah Sembiring, yang selalu memberikan saya semangat. Selalu menghibur saya disaat saya sedih ataupun kelelahan.
3. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M. Biomed., selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu dan telah sabar membimbing saya selama perkuliahan

maupun penyusunan skripsi ini. Memberikan ilmu, arahan, saran, dan motivasi kepada saya.

4. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M. Sc., selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu selama perkuliahan. Telah sabar membimbing saya dalam penyusunan skripsi ini. Memberikan arahan, saran, dan motivasi kepada saya.
5. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed., selaku Pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
8. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
9. Ibu Gina Dania Pratami, S.Si., M.Si., selaku Ketua Prodi Biologi Terapan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
10. Ibu Dr. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang telah senantiasa membimbing saya selama perkuliahan.
11. Seluruh dosen, staff, dan karyawan Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
12. Seluruh keluarga besar saya yang dengan senantiasa memberikan doa dan dukungan kepada saya.
13. Teman saya terkasih Dedi Perangin Angin, selalu menemani saya selama perkuliahan, penelitian hingga penyusunan skripsi ini. Membantu saya disaat saya kesusahan dan mendengarkan cerita saya disaat sedang bersedih. Selalu ada disaat suka dan duka.
14. Teman saya terkasih Doni Adrian, selalu menemani saya selama perkuliahan, penelitian hingga penyusunan skripsi ini. Membantu saya disaat saya kesusahan dan mendengarkan cerita saya disaat sedang bersedih. Selalu ada disaat suka dan duka.

15. Sahabat saya tersayang Cecilyani Sitio, selalu ada untuk saya, mendengarkan keluh kesah dalam hidup saya. Selalu memberikan saya doa dan semangat untuk menjalani perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini. Tidak pernah meninggalkan saya disaat sedih, dan selalu ada dalam suka dan duka saya.
16. Sahabat saya Juahenta Tarigan, teman seperantauan yang sama-sama berjuang di perkuliahan. Selalu mendukung dan menemani saya selama perkuliahan.
17. Teman-teman sepenelitian dan seperkuliahannya, Nia, Kak Iis, Syafrina, Bella, Yulita, Vania, Wayan, Salsa, Suci, Israhul dan Rizk yang selalu menemani dan mendukung saya.
18. Teman-teman seperjuangan Biologi Terapan Angkatan 2022, yang telah memberikan cerita, kesan, dan pengalaman selama perkuliahan.
19. Kepada diri saya sendiri, yang telah berjuang hingga sampai ke titik ini. Terimakasih telah bertahan dalam kondisi apapun, serta menjadi perempuan yang kuat danikhlas atas segala perjalanan hidup yang menyakitkan dan mengecewakan. Ini bukan akhir dari segala kerja keras, tapi masih banyak lagi lika-liku kehidupan yang akan dihadapi. Tetap semangat untuk kedepannya dan selalu mengandalkan Tuhan dalam setiap langkah dan rencana.

Semoga Tuhan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu dan mendukung saya sampai detik ini. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak kekurangan, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran dari kalian. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Bandar Lampung, 28 Januari 2026

Penulis,

Dita Aprida Sembiring

## DAFTAR ISI

<b>COVER .....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>MENGESAHKAN .....</b>	<b>v</b>
<b>SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....</b>	<b>vi</b>
<b>RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>vii</b>
<b>MOTTO .....</b>	<b>viii</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>ix</b>
<b>SANWACANA.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xv</b>
<b>I.PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1.Latar Belakang .....	1
1.2.Tujuan Penelitian.....	3
1.3.Kerangka Pemikiran.....	4
1.4.Hipotesis Penelitian.....	5
<b>II.TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1.Hiperglikemia.....	6
2.2.Etiologi Hiperglikemia .....	7
2.3.Dampak Hiperglikemia terhadap Tubuh .....	8
2.4.Pankreas .....	9
2.4.1.Histologi Pankreas .....	10
2.4.2.Histopatologi Pankreas .....	11
2.5.Aloksan .....	13

2.5.1.Mekanisme Aloksan sebagai Agen Diabetogenik .....	14
2.6.Tanaman Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ).....	15
2.6.1.Morfologi Daun Salam.....	16
2.6.2.Kandungan dan Manfaat Daun Salam.....	17
2.7.Mencit ( <i>Mus musculus L</i> ).....	18
2.7.1.Morfologi Mencit.....	18
<b>III.METODE PENELITIAN .....</b>	<b>20</b>
3.1.Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
3.2.Alat dan Bahan .....	20
3.2.1.Alat.....	20
3.2.2.Bahan .....	21
3.3.Hewan Uji .....	21
3.4.Variabel Penelitian .....	21
3.5.Metode Penelitian.....	21
3.5.1.Rancangan Penelitian .....	21
3.5.2.Pelaksanaan Penelitian .....	22
3.5.2.1.Pembuatan Ekstrak Daun Salam .....	22
3.5.2.2.Pembuatan CMC Na 1% .....	23
3.5.2.3.Pemeliharaan Hewan Uji.....	23
3.5.3.Perlakuan Terhadap Hewan Uji.....	24
3.5.3.1.Induksi Aloksan pada Mencit.....	24
3.5.3.2.Pemberian Ekstrak Daun Salam.....	25
3.5.3.3.Pengukuran Berat Badan Mencit .....	26
3.5.3.4.Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah .....	26
3.5.3.5.Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas Mencit .....	27
3.5.3.6.Pengamatan Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas Mencit ...	29
3.5.3.7.Pengumpulan Data .....	30
3.6.Analisis Data .....	31
3.6.1.Data Kuantitatif.....	31
3.6.2.Data Kualitatif.....	32
3.7.Diagram Alir Penelitian.....	33
<b>IV.HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>

4.1.Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	34
4.2.Rerata Skoring Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	37
4.3.Rerata Jumlah Sel $\beta$ pada Pulau Langerhans .....	39
4.4.Rerata Berat Badan Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	40
4.5.Deskripsi Gambaran Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas Mencit pada Masing-masing Perlakuan.....	43
4.5.1.Kelompok Mencit Kontrol Normal .....	43
4.5.2.Kelompok Mencit Kontrol Aloksan .....	44
4.5.3.Kelompok Mencit Perlakuan 1 (P1).....	46
4.5.4.Kelompok Mencit Perlakuan 2 (P2).....	48
4.5.5.Kelompok Mencit Perlakuan 3 (P3).....	50
<b>V.KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>52</b>
5.1.Kesimpulan .....	52
5.2.Saran.....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>53</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>62</b>

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Penilaian Derajat Kerusakan Sel $\beta$ Pankreas ( <i>Skoring</i> ) .....	30
Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit .....	34
Tabel 3. Rerata Hasil Skoring Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas .....	37
Tabel 4. Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Pankreas Tiap Perlakuan .....	38
Tabel 5. Rerata Jumlah Sel $\beta$ Pulau Langerhans .....	39
Tabel 6. Rerata Berat Badan Mencit .....	41

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Anatomi dan fisiologi pankreas.....	9
Gambar 2. Histologi pankreas, tampak pulau Langerhans, sel beta dan sel alfa diantara sel asini.....	11
Gambar 3. Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas tikus.....	12
Gambar 4. Struktur kimia aloksan .....	13
Gambar 5. Daun salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) .....	17
Gambar 6. Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	19
Gambar 7. Diagram alir penelitian.....	33
Gambar 8. Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas kelompok K- dengan perbesaran 40X .....	43
Gambar 9. Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas kelompok Kontrol Aloksan dengan perbesaran 40X .....	45
Gambar 10. Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas kelompok Perlakuan 1 dengan perbesaran 40X .....	47
Gambar 11. Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas kelompok Perlakuan 2 dengan perbesaran 40X .....	49
Gambar 12. Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas kelompok Perlakuan 3 dengan perbesaran 40X .....	50
Gambar 13. Daun salam.....	85
Gambar 14. Pengeringan daun salam.....	85
Gambar 15. Simplisia daun salam.....	85
Gambar 16. Maserasi daun salam .....	85
Gambar 17. Evaporasi daun salam.....	85
Gambar 18. Aklimatisasi mencit .....	85

Gambar 19. Pembuatan larutan aloksan.....	86
Gambar 20. Penginduksian aloksan .....	86
Gambar 21. Pemberian ekstrak daun salam .....	86
Gambar 22. Pengukuran berat badan mencit .....	86
Gambar 23. Pengukuran kadar glukosa darah.....	86
Gambar 24. Pembedahan mencit.....	86
Gambar 25. Pemotongan organ pankreas.....	87
Gambar 26. Pembuatan preparat .....	87
Gambar 27. Preparat organ pankreas .....	87
Gambar 28. Pembacaan preparat.....	87

## I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan kondisi peningkatan kadar glukosa dalam darah yang dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus (DM) jika terjadi secara terus menerus (*American Diabetes Association*, 2023). Hiperglikemia terjadi akibat resistensi insulin dan gangguan pada sekresi  $\beta$  pankreas yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Hal ini terjadi karena *reactive oxygen species* (ROS) diproduksi lebih dari kapasitas metabolisme, sehingga menyebabkan stres oksidatif pada tubuh dan kerusakan oksidatif pada jaringan, yang menyebabkan penyakit kronis dan komplikasi dasar, seperti angiopati pada pembuluh darah dan neuropati pada saraf (Sari *et al.*, 2018). Meningkatnya kadar glukosa dalam darah dapat menimbulkan dampak yaitu pembentukan radikal bebas melalui proses autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktivasi jalur metabolisme poliol (Giri *et al.*, 2018).

Kondisi hiperglikemia merupakan ciri khas dari penyakit metabolismik seperti diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang dapat menyerang siapa saja yang berlangsung lama dan menyebabkan gangguan metabolisme tubuh. Penyakit ini ditandai dengan tingginya kadar gula darah yang melebihi batas normal. Diabetes melitus menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian terbesar di dunia. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), kematian yang disebabkan oleh diabetes melitus akan meningkat dua kali lipat dalam jangka waktu tertentu (Puspitasari *et al.*, 2023).

Berdasarkan data dari International Diabetes Federation pada tahun 2022, bahwa 537 juta orang dewasa di seluruh dunia yang berusia 20-79 tahun mengalami diabetes. Jumlah ini akan mengalami peningkatan menjadi 643 juta (1 dari 9 orang dewasa) pada tahun 2030 dan 784 juta (1 dari 8 orang dewasa) pada tahun 2045. Pada tahun 2021, penyakit ini menyebabkan kematian sebanyak 6,7 juta orang. Sebanyak 44% atau sekitar 240 juta orang dewasa yang mengalami diabetes belum mendapatkan pemeriksaan medis untuk mengetahui penyebabnya. Sebanyak 541 juta orang dewasa atau 1 dari 10 orang di seluruh dunia mengalami gangguan toleransi glukosa yang menempatkan mereka pada risiko tinggi terkena diabetes tipe 2 (IDF, 2021).

Diabetes melitus terjadi karena peningkatan gula darah atau kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan jumlah insulin pankreas (Saputri, 2016). Hiperglikemia berkaitan dengan kerusakan jangka panjang, yaitu kegagalan atau disfungsi beberapa organ seperti ginjal, saraf, jantung mata, dan pembuluh darah (Amir, 2015). Disfungsi sel  $\beta$  pankreas menyebabkan terbatasnya kemampuan tubuh untuk menjaga keseimbangan fisiologis kadar glukosa darah karena sekresi insulin dalam tubuh berkurang. Selama tahap awal diabetes, resistensi insulin berfungsi melalui dua mekanisme, yaitu meningkatkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan pemasukan glukosa ke jaringan otot, hepar, dan adiposa. Resistensi insulin juga dapat muncul saat sel  $\beta$  pankreas tidak berfungsi dengan baik sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia tidak dapat dihindari (Zheng *et al.*, 2018; Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Pankreas merupakan salah satu organ tubuh yang dapat mengalami kerusakan karena kondisi diabetes yang menyebabkan hiperglikemia kronis (Nurulita *et al.*, 2019). Kondisi ini menyebabkan stres oksidatif yang menghambat fungsi sel  $\beta$  pankreas melalui reaktif oksigen sehingga sekresi insulin mengalami gangguan. Ketika kadar glukosa darah tinggi, maka kelenjar pankreas mengeluarkan insulin dan memasukkannya ke dalam aliran darah. Jika kadar

insulin cukup atau fungsinya tidak terganggu, kelebihan glukosa darah akan disimpan atau digunakan untuk metabolisme (Yusuf, 2022).

Pengobatan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penyakit diabetes masih banyak menggunakan obat sintetis meski memiliki efek samping bagi penderita (Hasim *et al.*, 2020). Namun selain menggunakan obat sintetis, pengobatan pada penyakit diabetes dapat menggunakan bahan alam seperti tumbuhan salam (*Syzygium polyanthum*). Bagian dari tanaman salam yang dimanfaatkan untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah daunnya. Daun salam memiliki kandungan kimia yaitu minyak atsiri yang mengandung sitrat, eugenol, triterpenoid, tanin, saponin, dan flavonoid yang mampu menurunkan kadar glukosa darah (Duarsa *et al.*, 2020). Senyawa flavonoid yang terdapat pada daun salam memiliki kandungan antioksidan yang bersifat antidiabetik dan dapat menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan dapat meningkatkan kelarutan glukosa darah sehingga mudah diekskresikan melalui urin (Nublah *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan menggunakan pelarut etanol 96% untuk menurunkan kadar glukosa darah dan mengetahui kerusakan struktur pulau Langerhans pankreas pada mencit (*Mus musculus L.*) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.

## 1.2.Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus L.*) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.
2. Mengetahui pengaruh ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas mencit (*Mus musculus L.*) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.

### 1.3.Kerangka Pemikiran

Hiperglikemia merupakan ciri khas penyakit diabetes melitus yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia dapat juga diartikan sebagai kondisi ketika kadar glukosa dalam plasma meningkat atau berlebihan yang bila terjadi terus menerus maka dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus. Penyebab lainnya yang dapat menyebabkan penyakit ini yaitu gangguan pada pankreas yang mengakibatkan insulin tidak dapat diproduksi dengan baik. Salah satu model hewan yang umum digunakan untuk melakukan percobaan pada penyakit ini adalah mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi dengan aloksan.

Aloksan memiliki kemampuan untuk merusak sel  $\beta$  pankreas melalui mekanisme stress oksidatif yang menyebabkan penurunan produksi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah yang menyebabkan diabetes pada mencit. Saat kadar glukosa darah meningkat, sel  $\beta$  pankreas terangsang untuk mensekresi hormon insulin sehingga kadar glukosa darah menurun. Untuk menangani kondisi ini dapat dilakukan pengobatan secara kimiawi dan tradisional. Pengobatan secara tradisional banyak digunakan karena efek samping lebih rendah dari pemakaianya. Salah satu obat tradisional yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan adalah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*). Daun ini mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, terpenoid, tanin, alkaloid, dan minyak atsiri yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetik.

Senyawa flavonoid dalam daun salam memiliki sifat antidiabetik dan berperan sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan menangkap radikal bebas dan menghentikan reaksi radikal bebas. Flavonoid juga berperan dalam regenerasi jaringan pankreas dengan meningkatkan sekresi insulin. Selain flavonoid, senyawa lainnya seperti alkaloid juga berperan sebagai antioksidan yang dapat meregenerasi jaringan pankreas sehingga insulin yang terbentuk semakin banyak memicu terjadinya penurunan kadar glukosa darah. Daun salam juga mengandung senyawa terpenoid yang dapat merangsang insulin dan memiliki

efek menyerupai insulin. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun salam memiliki efek antioksidan yang dapat menurunkan radikal bebas dan melindungi pulau Langerhans pankreas dari efek diabetogenik yang dihasilkan dari aloksan.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memberikan efek protektif terhadap sel pankreas. Namun, belum diketahui secara pasti dosis optimal ekstrak daun salam yang paling efektif dalam memberikan efek hipoglikemik dan melindungi jaringan pankreas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan menentukan dosis optimal ekstrak daun salam dalam menurunkan kadar glukosa darah serta memperbaiki histopatologi pulau Langerhans pankreas mencit yang diinduksi aloksan.

#### **1.4.Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat memperbaiki kerusakan struktur histologi pulau Langerhans pankreas mencit (*Mus musculus* L.) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.

## **II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1.Hiperglikemia**

Hiperglikemia adalah kondisi dimana kadar glukosa dalam darah meningkat atau melebihi batas normal karena produksi enzim insulin tidak cukup untuk mengontrol kadar glukosa darah (Ihwan *et al.*, 2020). Ketika kadar glukosa dalam darah manusia melebihi 140 mg/dl maka akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Tandra, 2017). Sedangkan pada hewan seperti mencit, hiperglikemia akan terjadi ketika kadar glukosa di atas 180 mg/dl (Iskandar dan Swasti, 2019). Menurut (Maskanah, dan Parmilah, 2023), dari beberapa responden diketahui bahwa gejala yang terjadi saat mengalami hiperglikemia yaitu *polyuria* (produksi urin yang berlebihan), *polyfagia* (sering merasa lapar), *polydipsia* (rasa haus yang berlebihan), penurunan berat badan, lelah berlebih, gatal pada tubuh, kesemutan dan pandangan kabur.

Secara umum, hiperglikemia terdiri dari dua jenis yaitu hiperglikemia akut dan kronis. Hiperglikemia akut terjadi ketika kadar gula darah lebih tinggi daripada keadaan normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikatakan sebagai diabetes. Penyebab terjadinya hiperglikemia akut ini karena kekurangan insulin atau penurunan efisiensi penggunaan insulin dalam tubuh.

Hiperglikemia akut tidak hanya membahayakan tubuh, tetapi juga dapat berkembang menjadi diabetes dan penyakit kronis lainnya (Kuan *et al.*, 2023). Hiperglikemia kronis pada diabetes menyebabkan kerusakan dan disfungsi jangka panjang pada beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah, yang menyebabkan berbagai komplikasi (Classification, 2014).

Hiperglikemia yang terjadi secara terus menerus bahkan dalam kondisi yang parah dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus (Alam *et al.*, 2014).

Kondisi ini terjadi ketika insulin tidak cukup diproduksi oleh pankreas atau ketika insulin yang telah dihasilkan secara efektif tidak mampu digunakan oleh tubuh dengan baik. Insulin merupakan hormon yang mengatur glukosa darah dalam tubuh (Sun, 2021).

## 2.2. Etiologi Hiperglikemia

Menurut (*American Diabetes Association*, 2014), terjadinya hiperglikemia karena kekurangan insulin, kerja insulin yang menurun atau bahkan keduanya. Hiperglikemia juga terjadi disebabkan karena terdapat disfungsi organ pankreas, gangguan toleransi glukosa darah, resistensi insulin dan gangguan darah puasa (SDKI, 2018). Ketika hiperglikemia terjadi maka sekresi insulin akan mengalami penurunan sehingga resisten insulin menjadi meningkat. Resistensi insulin akan membentuk suatu lingkaran yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan hiperglikemia sehingga produksi insulin dalam tubuh semakin berkurang (Lutfi, 2019). Kondisi ini juga akan menyebabkan peningkatan stress oksidatif karena terbentuknya ROS melebihi kemampuan metabolismenya. Stres oksidatif adalah kondisi yang terjadi karena radikal bebas (pro oksidan) dan antioksidan yang bekerja dengan tidak seimbang. Hal ini terjadi karena dua kondisi umum, yaitu kurangnya antioksidan atau kelebihan produksi radikal bebas (Puspitasari *et al.*, 2016).

Seseorang yang menderita hiperglikemia bahkan sampai mengalami diabetes melitus akan mengakibatkan terjadinya glikogenolisis dan glukoneogenesis. Glikogenolisis adalah pemecahan glikogen pada otot dan hati untuk digunakan sebagai energi sedangkan glukosa kelompok diabetes melitus yang diasup dari darah kemudian terbuang sebagian melalui urin. Jika glikogenolisis sering terjadi maka jumlah jaringan otot akan berkurang dan kehilangan berat tubuh, namun akan terjadi polifagia yang merupakan perangsangan pusat nafsu makan di hipotalamus akibat kekurangan glukosa di sel, jaringan, dan hati (Granner, 2003). Disamping itu asupan kalori tetap normal. Glukoneogenesis

adalah pembentukan glukosan yang berasal dari senyawa lain seperti lemak dan protein. Pada kondisi ini yang digunakan terlebih dahulu yaitu lemak lalu protein. Lemak akan dipecah menjadi komponen penyusunnya yaitu asam lemak dan gliserol. Kondisi glukoneogenesis yang berlebihan pada penderita hiperglikemia ataupun diabetes melitus menyebabkan sel-sel hati akan menghasilkan lebih banyak glukosa dari substrat selain lipid, yaitu dengan mengubah protein (Granner, 2003).

Menurut beberapa penelitian, terjadinya hiperglikemia dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu faktor lingkungan dan genetik. Faktor lingkungan seperti obesitas, penuaan, pola makan, dan aktivitas fisik, sedangkan faktor genetik yaitu modifikasi epigenetik berkontribusi pada percepatan epidemi diabetes (Hu dan Jia, 2018). Terjadinya hiperglikemia dapat berdampak bagi kesehatan manusia, seperti menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan sistem syaraf sehingga menimbulkan penyakit jantung, stroke, dan gagal ginjal (Chen *et al.*, 2016).

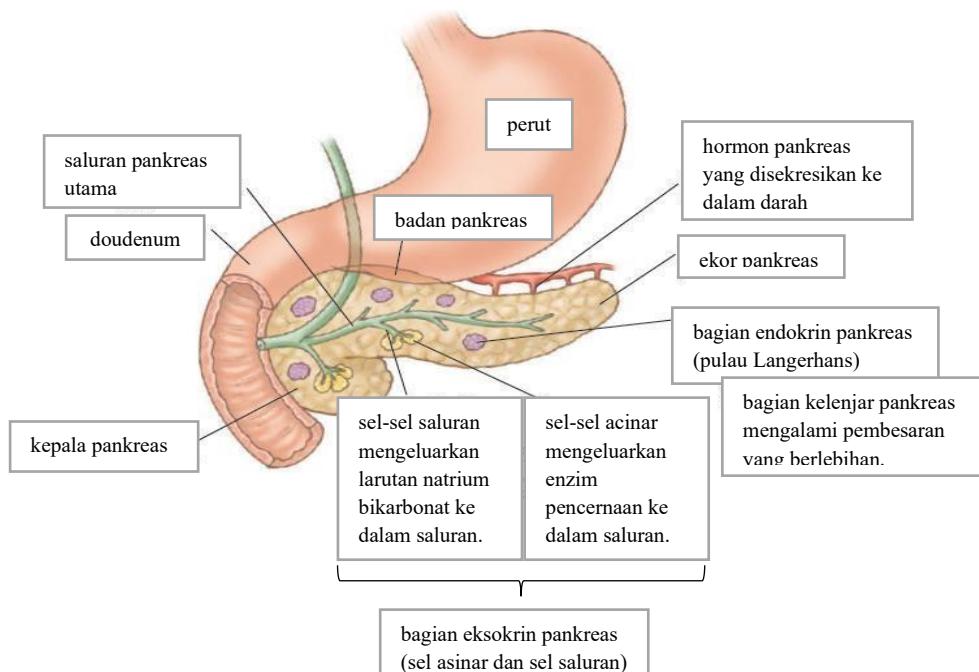
### **2.3.Dampak Hiperglikemia terhadap Tubuh**

Hiperglikemia yang terjadi secara terus menerus tidak hanya menyebabkan diabetes melitus tetapi dapat menimbulkan penyakit lain seperti hiperosmolaritas. Hiperosmolaritas merupakan kondisi dimana proses diuresis osmotik yang terdapat didalam tubuh distimulasi sehingga cairan dan elektrolit intra sel keluar ke ekstra sel. Perpindahan cairan ini menyebabkan komposisi cairan tubuh berkurang sehingga menyebabkan dehidrasi (Tokuda *et al.*, 2010). Tidak hanya penyakit ini, penyakit lain seperti aterosklerosis, kardiovaskular, stroke, hipertensi, kebutaan, amputasi, periodontal dan penyakit ginjal sangat mungkin terjadi pada penderita hiperglikemia (Franz, 2014; Prasad, 2011). Jika tidak ada penanganan terhadap penderita hiperglikemia maka dapat menimbulkan beberapa gangguan yaitu gangguan perfusi perifer, risiko infeksi, gangguan eliminasi urin, hipovolemia, risiko defisit nutrisi, mata kering, penurunan curah jantung, penglihatan kabur, inkontinensia urin, dan kerusakan sel saraf (Aini dan Aridiana, 2020).

Hiperglikemia dapat dicegah agar tidak bertambah parah jika diketahui dengan cepat. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat mengarah pada kondisi metabolisme yang berbahaya, seperti ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis* = DKA dan *Hipernatremi Hiperosmolar State* = HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal bahkan menyebabkan kematian. Salah satu cara pencegahan kondisi hiperglikemia yaitu dengan mengontrol kadar gula darah secara ketat (Dewi *et al.*, 2021).

#### 2.4. Pankreas

Pankreas merupakan salah satu organ aksesoris pada sistem pencernaan yang berperan dalam menghasilkan getah pankreas untuk proses pencernaan dan menghasilkan hormon insulin dan glukagon yang membantu mengatur kadar glukosa dalam darah (Rinidar, 2017). Pankreas memiliki panjang sekitar 12,5 cm dan tebal sekitar 2,5 cm. Pada sistem pencernaan, pankreas berada di bawah kur vatura mayor dari gaster dan terhubung ke duodenum melalui *ductus pancreaticus*. Secara anatomis pankreas dibagi menjadi 3 bagian yaitu caput (bagian yang paling dekat dengan *duodenum*), *corpus* (bagian utama), dan *cauda* pankreas (Probosari, 2018). Struktur anatomi dan fisiologi pankreas dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Anatomi dan Fisiologi Pankreas (Probosari, 2018)

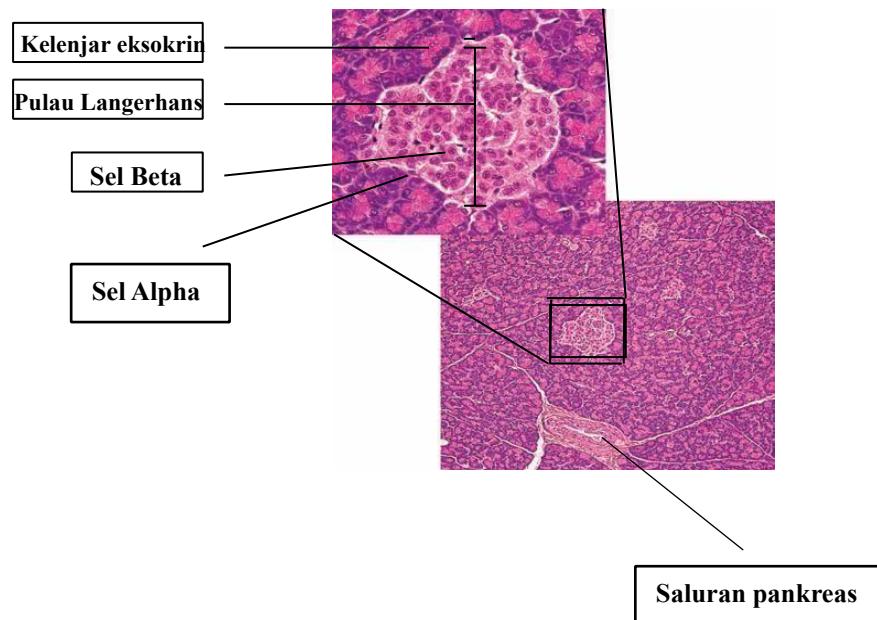
Secara fisiologi, pankreas tersusun dari jaringan endokrin dan eksokrin dimana kedua jaringan ini memiliki peran dalam sistem pencernaan. Jaringan endokrin adalah sistem kelenjar yang bekerja pada tubuh manusia dan menghasilkan hormon yang disekreasi langsung ke dalam darah tanpa melewati duktus atau saluran (Utomo *et al.*, 2017). Jika fungsi endokrin mengalami gangguan, maka tingkat hormon dalam darah dapat berubah tinggi atau rendah yang menyebabkan ketidaknyamanan fungsi tubuh untuk mengontrol aktivitasnya sehingga setiap hormon yang dilepaskan oleh endokrin harus diatur dengan benar (Maulana, 2008). Jaringan eksokrin merupakan sistem kelenjar yang bekerja mengeluarkan produknya melalui saluran dan ke bagian luar tubuh (Syamsul dan Rosdiana, 2023). Hormon insulin dan glukagon yang dihasilkan oleh jaringan endokrin pankreas berperan penting untuk mengatur metabolisme glukosa, lipid, dan protein secara normal, sedangkan jaringan eksokrin menghasilkan getah pankreas yang mengandung enzim pencernaan yang disekreksikan ke usus halus (Sherwood, 2012; Guyton dan Hall, 2007).

#### 2.4.1. Histologi Pankreas

Sebanyak 80-90% bagian pankreas terdiri dari lobulus-lobulus yang disusun oleh asini serosa dan sel zimogenik yang berperan sebagai kelenjar eksokrin. Asini serosa terhubung ke jaringan ikat yang terdiri dari pembuluh darah, saraf, pembuluh limfe, dan saluran sekretorius (Tan *et al.*, 2019). Sekitar 1-2% bagian pankreas merupakan pulau Langerhans yang berperan sebagai kelenjar endokrin (Tsania, 2017). Pada pankreas, pulau Langerhans ini berupa hormon-hormon dan mikro-organ endokrin yang memiliki ciri-ciri seperti kelompok bangunan bulat dengan banyak sel yang terpendam didalam jaringan eksokrin (Banjarnahor dan Sunny, 2012). Pulau Langerhans bertanggung jawab atas regulasi glukosa dan interaksi hormon yang kompleks untuk menjaga keseimbangan metabolisme (Li, 2024).

Terdapat empat jenis sel pada pulau Langerhans dan memiliki masing-masing fungsi terhadap pankreas. Sel-sel tersebut yaitu sel alfa ( $\alpha$ ) yang menghasilkan glukagon untuk meningkatkan kadar glukosa darah, sel

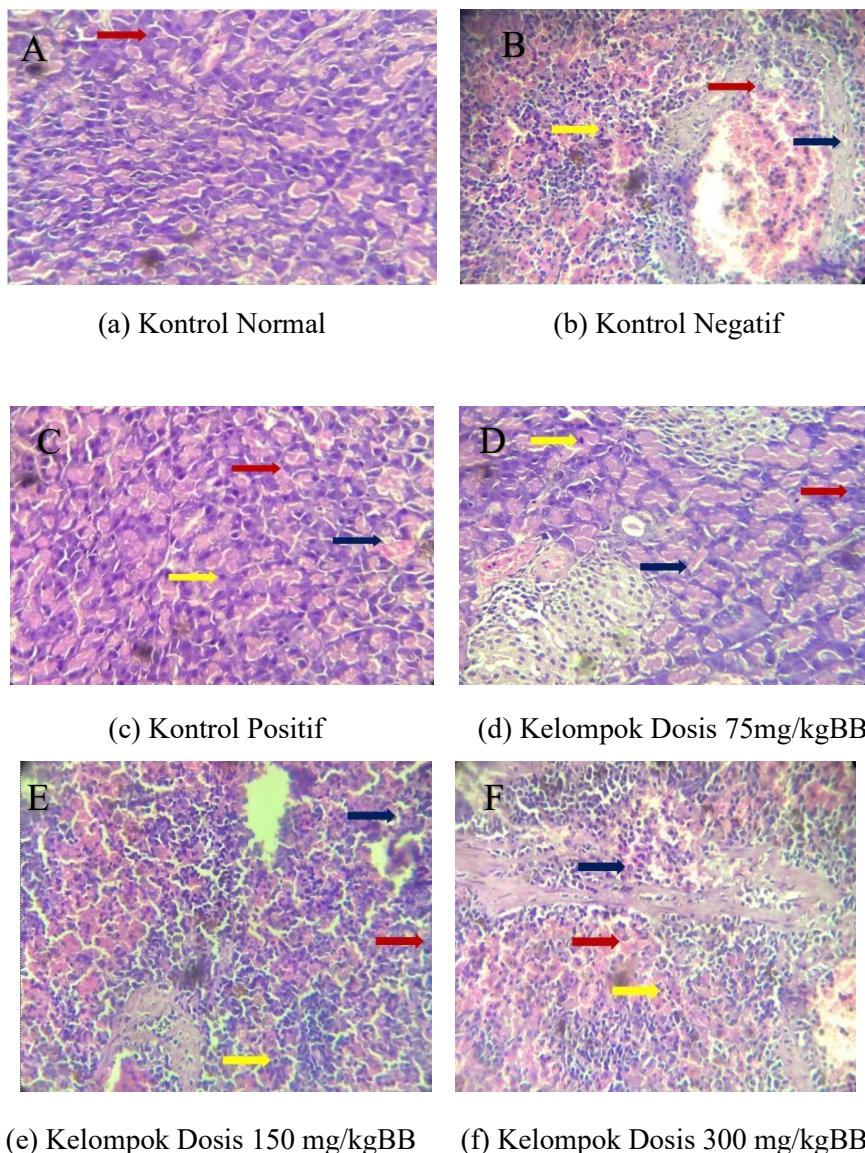
beta ( $\beta$ ) yang menghasilkan insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah, sel delta ( $\delta$ ) yang menghasilkan somatostatin untuk menurunkan dan menghambat peran dari sel alfa dan sel beta, dan yang terakhir yaitu sel F yang menghasilkan polipeptida pankreas untuk menghambat pembentukan enzim pada pankreas dan sekresi alkali (Tan *et al.*, 2019). Histologi pankreas dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Histologi pankreas, tampak pulau Langerhans, sel beta, dan sel alfa di antara sel asini (Tan *et al.*, 2019).

#### 2.4.2. Histopatologi Pankreas

Hiperglikemia dapat menyebabkan beberapa histopatologi pada pankreas, seperti penurunan diameter pulau Langerhans, degenerasi sel, nekrosis sel  $\beta$ , piknosis, karioreksis, kariolisis (Azizah *et al.*, 2019). Histopatologi pankreas berdasarkan penelitian (Nuralifah *et al.*, 2020) dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas tikus kelompok uji setelah diberi perlakuan selama 7 hari pada perbesaran 400x dengan pewarnaan HE. Sel pankreas normal (panah biru) nampak berbentuk bulat dan terdapat inti pada bagian tengah, sel pankreas yang mengalami degenerasi (panah merah) terlihat adanya vakuola yang ukurannya bervariasi dan sel yang mengalami nekrosis (panah kuning) ditandai dengan hilangnya inti sel (Nuralifah *et al.*, 2020).

Menurut Hermawati *et al.*, (2020), penurunan diameter pulau Langerhans terjadi karena kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh aloksan.

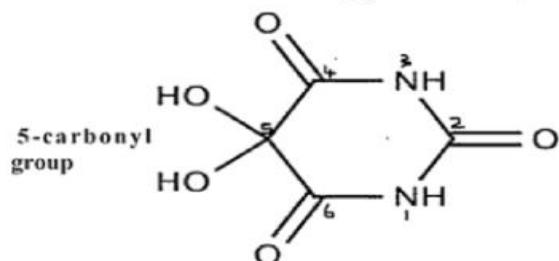
Degenerasi sel merupakan gangguan sel endokrin yang menyebabkan penurunan jumlah sel dan susunan sel endokrin yang tidak teratur

menjadi lebih kecil, atau bahkan hilang. Nekrosis sel  $\beta$  merupakan gejala kematian sel yang ditandai dengan adanya ruang-ruang kosong pada pulau Langerhans. Pada inti terjadi piknosis yaitu pengertian inti, karioreksis yaitu inti yang terbagi atas fragmen-fragmen, dan kariolisis yaitu pemudaran kromatin basophil akibat aktivitas DNase (Margaretha, 2016).

## 2.5. Aloksan

Aloksan adalah golongan turunan pirimidin teroksigenasi yang terbentuk sebagai hidrat aloksan dalam larutan cair. Aloksan berasal dari kata "*allantoin*" yaitu hasil sekresi oleh janin didalam allantois berupa produk asam urat dan "asam oksalat" yang artinya asam yang berasal dari asam oksalan dan urea yang ditemukan dalam urin (Rohilla dan Ali, 2012). Aloksan, atau secara kimia dikenal dengan 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion, adalah senyawa kimia yang berasal dari urea dan merupakan turunan yang bersifat karsinogen dan analog glukosa sitotoksik. Umumnya senyawa analog glukosa yang sitotoksik ini digunakan untuk mengetahui kemampuan ekstrak tanaman dalam mengurangi kadar glukosa darah. Rumus molekul aloksan yaitu  $C_4H_2N_2O_4$  dan massa relatifnya 142,06. Aloksan merupakan asam lemah turunan asam barbiturat atau asam 5-ketobarbiturat yang tidak stabil dan memiliki sifat hidrofilik. Hal tersebut menunjukkan bahwa aloksan memiliki bentuk molekul atau struktur yang sangat mirip dengan glukosa. Aloksan mempunyai waktu paruh 1,5 menit pada pH netral dan suhu  $37^0 C$  (Ighodaro *et al.*, 2017).

Struktur kimia aloksan dapat dilihat pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Struktur kimia aloksan (Ighodaro *et al.*, 2017)

### 2.5.1. Mekanisme Aloksan sebagai Agen Diabetogenik

Aloksan merupakan salah satu agen diabetogenik yang sering digunakan pada percobaan untuk menyebabkan diabetes terhadap hewan uji seperti kelinci, tikus, dan anjing dengan perbedaan tingkat keparahan penyakit dan penggunaan dosis aloksan yang berbeda. Pemberian aloksan dapat dilakukan dengan dosis tunggal maupun ganda, melalui rute yang berbeda (intraperitoneal, intravena dan subkutan). Dari ketiga rute tersebut intraperitoneal tunggal yang paling sering digunakan dalam berbagai penelitian. Pemberian dosis obat yang digunakan dalam penelitian juga bervariasi, berkisar antara 90 dan 200 mg/kg berat badan (BB), dan dosis yang sering digunakan yaitu 150 mg/kg BB. Dalam menentukan penggunaan dosis aloksan yang sesuai untuk induksi diabetes dilakukan dengan memperhatikan beberapa hal seperti spesies hewan, rute pemberian dan status gizi. Tampaknya dosis intraperitoneal tunggal dengan dosis 170-200 mg/kg BB yang paling efektif untuk digunakan (Ighodaro *et al.*, 2017).

Aloksan digunakan untuk menyebabkan diabetes pada hewan percobaan karena telah diakui secara luas bahwa aloksan dapat menghancurkan sel beta penghasil insulin yang terdapat di pankreas. Oksidasi sulfidril esensial, penghambatan enzim glukokinase, pembentukan radikal bebas, dan gangguan homeostatis kalsium intraseluler merupakan beberapa efek toksik aloksan pada sel  $\beta$  pankreas. Ketika diberikan kepada hewan percobaan, aloksan menyebabkan respon glukosa darah yang beragam. Ini dimulai dengan perubahan terbalik dalam konsentrasi insulin plasma, diikuti oleh perubahan sel  $\beta$  ultrastruktural yang berurutan, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel nekrotik.

Peningkatan kadar glukosa darah akibat pemberian aloksan dapat terjadi melalui empat tahapan (Rohilla dan Ali, 2012):

1. Tahap pertama akan muncul fase hipoglikemik dalam beberapa menit pertama setelah pemberian aloksan dan fase ini akan berlangsung selama 30 menit. Fase hipoglikemik terjadi karena peningkatan konsentrasi insulin plasma menunjukkan stimulasi sementara sekresi insulin.
2. Tahap kedua terjadinya peningkatan konsentrasi glukosa darah dan menurunnya konsentrasi insulin plasma setelah satu jam pemberian aloksan. Pada tahap ini terjadi kontak pertama antara sel beta pankreas dengan toksin sehingga terjadi fase pertama hiperglikemik yang berlangsung selama 2-4 jam bersamaan dengan penurunan konsentrasi insulin plasma.
3. Tahap ketiga yaitu kembalinya hipoglikemik setelah 4-8 jam pemberian aloksan, yang terjadi selama beberapa jam. Hal ini menyebabkan sirkulasi dan insulin banjir yang karena granula sekresi yang diinduksi aloksan dan pecahnya membran sel sehingga terjadi hipoglikemia yang parah. Pada fase ini juga menyebabkan beberapa organel subseluler pecah, membran luar dan dalam mitokondria kehilangan integritas struktural dan kematian sel nekrotik pada pulau-pulau Langerhans.
4. Tahap keempat merupakan fase hiperglikemik diabetik permanen terakhir, terjadi 24-48 jam setelah pemberian aloksan dengan degranulasi total dan hilangnya integritas sel beta.

## **2.6.Tanaman Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)**

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) adalah salah satu tanaman yang banyak digunakan untuk menambah rasa pada makanan. Selain digunakan sebagai pelengkap masakan, tanaman ini diketahui memiliki manfaat untuk menyembuhkan diare dan magh, menurunkan kolesterol, mengobati hipertensi, dan menurunkan gula darah pada penderita diabetes (Dafriani, 2016).

Klasifikasi daun salam menurut (Rahma *et al.*, 2023) sebagai berikut:

Kingdom	:	Plantae
Subkingdom	:	Tracheobionta
Superdivisi	:	Spermatophyta
Divisi	:	Magnoliophyta
Class	:	Magnoliopsida
Subclass	:	Rosidae
Ordo	:	Myrales
Famili	:	Myrtaceae
Genus	:	<i>Syzygium</i>
Species	:	<i>Syzygium polyanthum</i>

### 2.6.1. Morfologi Daun Salam

Tanaman salam (*Syzygium polyanthum*) biasanya tumbuh di atas permukaan laut pada ketinggian 5-1000 meter. Pohon salam memiliki ciri-ciri kulit yang mengelupas, retak, dan berwarna abu-abu gelap halus jika bertambah tinggi akan lebih terang serta batang bawah yang kasar (Wahyudi *et al.*, 2024). Batang salam tergolong jenis batang berkayu dengan bentuk bulat dan permukaan batang yang licin. Arah pertumbuhannya tegak lurus ke atas (Utami *et al.*, 2023). Rata-rata tanaman salam memiliki bunga benci dengan kelopak dan mahkota. Bunganya memiliki banyak benang sari dan kelopak yang berhadapan dengan daun. Daun salam berbentuk lonjong elips atau bundar telur sungsang dengan pangkal yang lancip dan ujungnya tumpul. Daun salam memiliki panjang sekitar 50-150, lebar sekitar 35-65 mm, panjang tangkai sekitar 5-12 mm dan terdapat 6-10 urat daun lateral (Utami dan Sumekar, 2017). Daunnya memiliki permukaan licin, susunan daun folia opposita (berhadapan), dan daun berwarna hijau. Bangun daunnya tipis seperti kertas, dengan pertulangan daun menyirip dan tepi daun yang rata (Utami *et al.*, 2023). Daun salam dapat dilihat pada Gambar 5.



**Gambar 5.** Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) (Anggraini, 2020).

#### 2.6.2. Kandungan dan Manfaat Daun Salam

Berdasarkan uji fitokimia, daun salam mengandung minyak esensial, tanin, flavonoid, saponin, alkaloid dan terpenoid. Senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun salam mampu menurunkan kadar glukosa darah (Rizki *et al.*, 2020). Menurut (Suryani *et al.*, 2013), daun salam mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan menghentikan kerusakan sel  $\beta$  pankreas sehingga sel-sel  $\beta$  yang tersisa tetap berfungsi. Antioksidan dapat melindungi sejumlah sel  $\beta$  yang tetap normal, yang memungkinkan regenerasi sel  $\beta$  yang masih ada melalui proses mitosis. Senyawa saponin mampu merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas. Terpenoid seperti triterpenoid memiliki kemampuan untuk meningkatkan penyerapan glukosa, berperan sebagai insulin (insulinotropik) yang berikatan dengan reseptor insulin, dan mampu menghambat produksi TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*) di jaringan pankreas (Hikmah *et al.*, 2016).

Dengan meningkatkan sekresi insulin, alkaloid cincin imidazol dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperkuat toleransi terhadap glukosa. Tanin memiliki kemampuan untuk mengontrol kadar glukosa darah dengan menangkap radikal bebas dan mengurangi peningkatan stres oksidatif pada penderita diabetes. Minyak esensial eugenol dan metal kavikol, serta etanol juga ditemukan dalam daun salam yang berfungsi sebagai antimikroba dan antijamur (Savitri, 2016). Minyak

atsiri (seskuiterpen, lakton, dan fenol) adalah senyawa yang mampu mengobati diare, diabetes, maag, hipertensi, kolesterol, migren, gatal (pruritis), kudis, eksim, dan menghilangkan mabuk alkohol (Astawan, 2016).

### **2.7.Mencit (*Mus musculus* L).**

Mencit (*Mus musculus* L.) adalah salah satu hewan yang paling umum digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian laboratorium di bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, dan histopatologi (Berliani *et al.*, 2021). Hal ini dikarenakan mencit sangat dekat dengan manusia secara genetik, mudah diperoleh, mudah diternakkan, mudah dirawat, dan relatif murah (Handajani, 2021). Selain itu juga mencit memiliki banyak kelebihan, seperti siklus hidupnya yang pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, mudah dirawat, dan memiliki struktur anatomi, fisiologi, dan genetik yang mirip dengan manusia (Fianti, 2017; Herrmann *et al.*, 2019). Proses dan metabolisme dalam tubuhnya berlangsung cepat sehingga cocok untuk dijadikan sebagai objek penelitian. Klasifikasi mencit menurut (Akbar, 2010) sebagai berikut:

Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Chordata
Sub Filum	:	Vertebrata
Kelas	:	Mammalia
Ordo	:	Rodentia
Sub Ordo	:	Myoimorphia
Famili	:	Muridae
Genus	:	<i>Mus</i>
Spesies	:	<i>Mus musculus</i>

#### **2.7.1. Morfologi Mencit**

Secara morfologi mencit mempunyai tubuh yang terdiri dari kepala, leher, badan dan ekor. Rambutnya bertekstur lembut, halus dan berwarna putih keabu-abuan serta bagian perutnya cenderung berwarna

pucat. Hidungnya berbentuk kerucut teropong, badan berbentuk silindris agak membesar kebelakang, mata berwarna merah, dan ekor merah muda. Mencit dapat dilihat pada Gambar 6.



**Gambar 6.** Mencit (*Mus musculus*) (Medero, 2008).

Mencit sering disebut sebagai hewan nokturnal karena sangat aktif di malam hari. Masa hidupnya bertahan selama 1-3 tahun. Organ pencernaannya sama seperti mamalia yaitu lambung, esophagus, duodenum, ileum, kolon, sekum, rectum dan jejunum. Paru-parunya terdiri dari 1 lobus yang berada pada paru kiri dan 4 lobus pada paru kanan (Dillasamola *et al.*, 2023)

### **III. METODE PENELITIAN**

#### **3.1.Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan September 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 histologi pankreas mencit diabetes dilakukan di Laboratorium Patologi, Balai Veteriner Bandar Lampung.

#### **3.2.Alat dan Bahan**

##### **3.2.1. Alat**

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

### **3.2.2. Bahan**

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

### **3.3.Hewan Uji**

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

### **3.4.Variabel Penelitian**

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

### **3.5.Metode Penelitian**

#### **3.5.1. Rancangan Penelitian**

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

Pemberian dosis ekstrak daun salam pada kelompok perlakuan berdasarkan modifikasi dari Meldawati (2022), yaitu:

1. Kelompok kontrol yang hanya diberi makan dan minum, sebagai kontrol.
2. Kelompok kontrol yang hanya diinduksi aloksan 150 mg/gBB setiap 2 hari sekali selama 6 hari.
3. Kelompok perlakuan 1 (P1): kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/gBB setiap 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 setiap 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 setiap 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 ciri daun yang masih segar kemudian dicuci dengan air mengalir hingga bersih untuk menghilangkan kotoran dan mikroba yang menempel pada tumbuhan kemudian dibilas menggunakan aquadest.

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 ke dalam *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.

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

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

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

Hewan uji yang digunakan yaitu mencit jantan (*Mus musculus*) yang berumur sekitar 2-3 bulan dan berat badan 25-35 gram. Mencit jantan sebanyak 25 ekor yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok (5 ekor dalam masing-masing kelompok) sesuai dengan rancangan percobaan. Setiap kelompok mencit ditempatkan dalam kandang yang berbeda dan pada bagian alas kandang diberi sekam secara merata. Sebelum perlakuan, dilakukan proses aklimatisasi terlebih dahulu terhadap seluruh mencit selama tujuh hari dengan tujuan agar mencit yang digunakan dapat beradaptasi dengan lingkungan laboratorium. Jika selama proses aklimatisasi terdapat mencit yang mengalami gejala sakit, mati atau penurunan berat badan lebih dari 10% maka mencit akan dikeluarkan dari penelitian (Hasanah, 2015). Mencit diberi pakan berupa pellet dan minum berupa air mineral setiap hari.

### **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 dilakukan induksi aloksan pada mencit, mencit harus dipuaskan selama 8-12 jam tanpa diberikan makanan kecuali air minum agar lambung mencit kosong 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 setiap 2 hari sekali selama 6 hari (modifikasi dari Fatmawati, 2024).

1. Dosis aloksan yang digunakan= 150 mg/kgBB

Rata-rata berat badan mencit yang digunakan = 30 gram = 0,03 kg.

Dosis aloksan yang diberikan (mg) =  $150 \text{ mg/kg} \times 0,03 \text{ kg} = 4,5 \text{ mg}/30 \text{ gBB}$ .

Total aloksan yang digunakan =  $4,5 \text{ mg} \times 20 \text{ (mencit)} \times 3 \text{ (hari)} = 270 \text{ mg} = 0,27 \text{ gram}$ .

Maka pemberian larutan secara intraperitoneal pada mencit (volume) = berat badan mencit x persen pemberian  
 $= 30 \text{ gram} \times 0,1 \%$   
 $= 30 \text{ gram} \times \frac{x}{1000 \text{ g}} = 0,03 \text{ mL}$

Total volume larutan aloksan 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 gram aloksan + 1,8 mL CMC Na 1%.

### 3.5.3.2. Pemberian Ekstrak Daun Salam

Pemberian ekstrak daun salam ada 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. Pemberian ekstrak dilakukan secara peroral dengan volume maksimum sebesar 1% dari berat badan mencit (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)

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.5.3.3. Pengukuran Berat Badan Mencit**

Selama 14 hari percobaan, berat badan mencit ditimbang pada hari ke - 1, 6, dan 20 pada seluruh mencit kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hasil pengukuran dicatat dan dibandingkan untuk setiap kelompok perlakuan.

### **3.5.3.4. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah**

Pemeriksaan kadar glukosa darah mencit dalam penelitian ini dilakukan sebanyak 3 kali. Pemeriksaan pertama dilakukan pada mencit normal yang akan diinduksi dengan aloksan, bertujuan untuk mengetahui kadar glukosa awal mencit. Pemeriksaan kedua dilakukan pada mencit yang sudah diinduksi dengan aloksan, bertujuan untuk mengetahui peningkatan kadar glukosa darah mencit. Pemeriksaan ketiga dilakukan pada mencit yang diberi perlakuan dengan ekstrak daun salam, bertujuan untuk mengetahui perubahan kadar glukosa darah mencit dari perlakuan yang diberikan. Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan menggunakan *glucose meter (Easy Touch)*.

Sebelum dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah mencit sebelumnya 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 dimasukan 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. Strip yang digunakan dalam pemeriksaan kadar glukosa darah hanya dapat digunakan untuk satu kali percobaan.

### **3.5.3.5. Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas Mencit**

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

#### **1. Fiksasi**

Organ pankreas difiksasi dengan menggunakan larutan *Netral Buffer Formalin* 10% selama 3 jam dan dicuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali. Kemudian dipotong dan dimasukkan ke dalam tempat spesimen yang terbuat dari plastik.

#### **2. Dehidrasi**

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

#### **3. Penjernihan**

Potongan jaringan direndam pada xilol I, dan xilol II, masing-masing selama 1 jam secara bergantian dan berurutan. Tujuan penjernihan adalah untuk menghilangkan alkohol dan menjernihkan jaringan.

#### **4. Impregnasi/infiltasi**

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

#### **5. Embedding**

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

#### 6. Pemotongan

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

#### 7. *Staining*

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

1. Slide dimasukkan ke dalam xilol I, II. Masing-masing dilakukan selama 1 menit.
  2. Slide dimasukkan ke dalam alkohol absolut 1, 90%, 80%, dan 75% masing-masing 1 menit.
  3. Slide dicuci dengan aquadest selama 1 menit.
  4. Slide dimasukkan ke dalam bahan pewarna preparat *meyer hematosilin* selama 5-7 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 5 menit.
  5. Slide dimasukkan ke dalam Li CO<sub>3</sub> selama 3 menit, untuk memperjelas warna.
  6. Slide dimasukkan ke dalam alkohol 95% sebanyak 10 celupan.
  7. Slide dimasukkan ke dalam Eosin selama 3 menit. Setelah itu dimasukkan ke dalam alkohol 80%, alkohol 90% dan alkohol absolute masing-masing sebanyak 10 celupan.
  8. Slide dicelupkan ke dalam xilol I, II, dan III, masing-masing dilakukan selama 5 menit.
8. *Mounting*
- Setelah tahap pewarnaan selesai dilakukan, slide diletakkan di permukaan datar yang telah dialasi tisu. Selanjutnya, ditetesi dengan media *mounting* berupa kanada balsam. Penutupan slide dilakukan dengan meletakkan *cover glass* secara perlahan dan hati-hati, dengan tujuan menghindari terbentuknya gelembung udara di bawah jaringan yang dapat mengganggu kualitas pengamatan mikroskopis.
9. Pengamatan
- Slide diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran 40x.

#### **3.5.3.6.Pengamatan Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas Mencit**

Pengamatan preparat dilakukan dengan membandingkan gambaran kerusakan pulau Langerhans pankreas dilihat melalui pengamatan mikroskopis dengan pewarnaan *Hematoxilin Eosin*. Pengamatan

dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali pada seluruh lapang pandang.

Kerusakan pankreas yang diakibatkan oleh adanya pengaruh agen diabetogenik yang paling mudah diamati adalah derajat kerusakan pulau Langerhans, degenerasi sel, nekrosis sel  $\beta$ , piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Kemudian dilakukan skoring derajat kerusakan pada pulau Langerhans pankreas. Berdasarkan penelitian (Dharma *et al.*, 2015), penilaian derajat kerusakan pulau Langerhans pankreas dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Penilaian Derajat Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas (*Skoring*)

Skor	Keterangan
0	Sel maupun pada struktur dari pulau Langerhans tidak mengalami kerusakan, struktur dan ukuran terlihat normal.
1	$\frac{1}{4}$ total nekrosis sel pankreas, terdapat degenerasi sel berupa vakuola sitoplasma.
2	$\frac{1}{2}$ total nekrosis sel pankreas, terdapat sel nekrotik dari seluruh lapang pandang, sel $\beta$ mengalami karioreksis (fragmentasi inti).
3	$\frac{3}{4}$ total nekrosis sel pankreas, terdapat sel radang pada ruang intersitital pankreas.
4	Nekrosis seluruh sel pankreas.

### 3.5.3.7. Pengumpulan Data

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah:

1. Penurunan kadar glukosa darah diukur pada seluruh kelompok mencit perlakuan.

2. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya terhadap struktur mikroskopis jaringan pankreas untuk menilai derajat kerusakan pulau Langerhans, sel  $\beta$ , sel  $\alpha$ , sel, sel delta ( $\delta$ ) dan sel F. Parameter perubahan histopatologi yang diamati yaitu degenerasi dan nekrosis sel  $\beta$  pada pulau Langerhans, penurunan jumlah dan ukuran pulau Langerhans piknosis, karioreksis, kariolisis. Kemudian dilakukan pemotretan dengan menggunakan fotomikrograf. Fotomikrograf yaitu foto atau gambar yang dihasilkan oleh mikroskop yang mencatatkan imej mikrostuktur (Hashim, 2003).

### **3.6. Analisis Data**

#### **3.6.1. Data Kuantitatif**

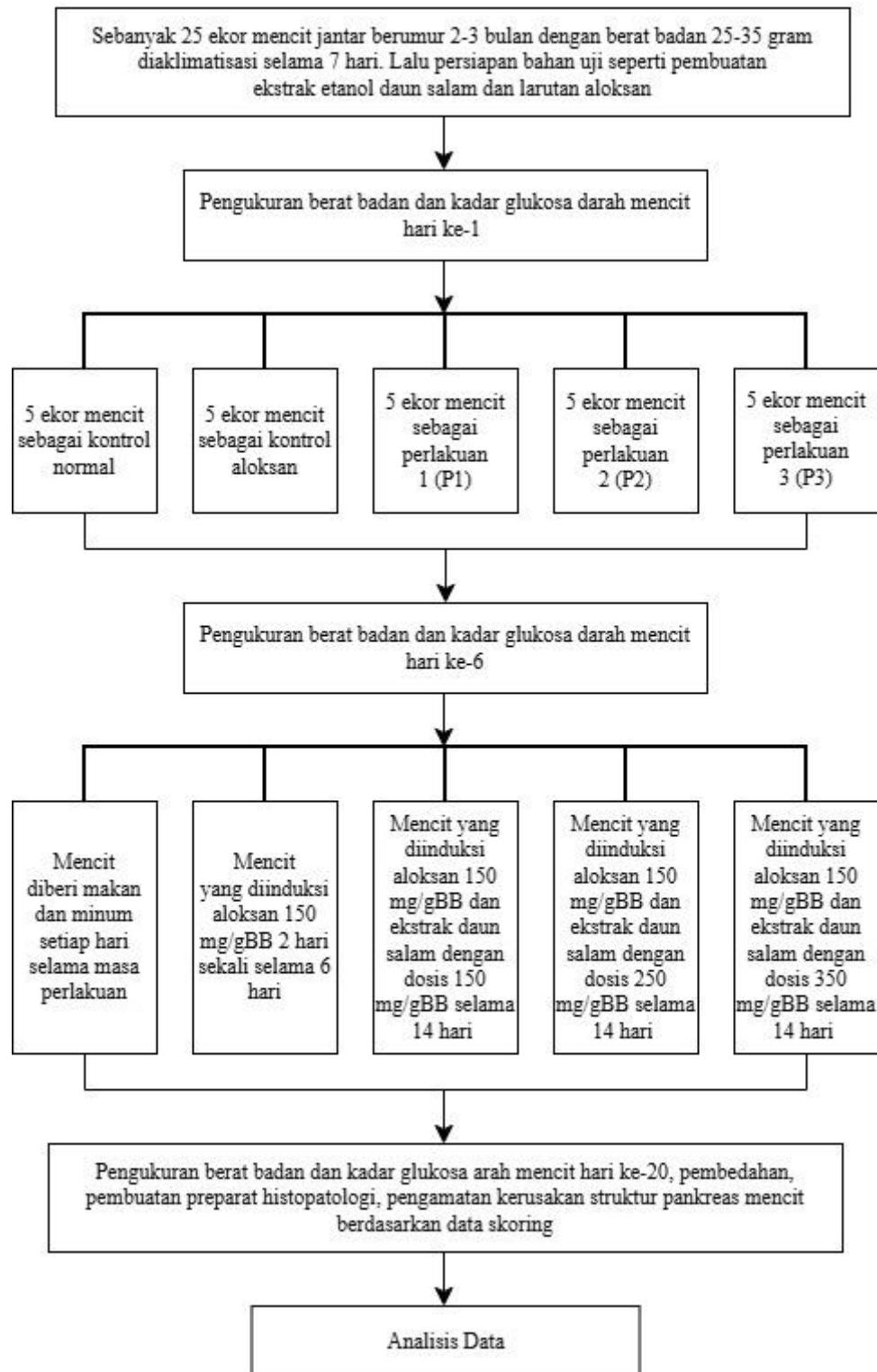
Hasil pengukuran kadar glukosa darah dan berat badan mencit dilakukan analisis secara statistik untuk menentukan pengaruh signifikan yang terjadi setelah perlakuan dosis ekstrak daun salam. Analisis *Repeated Measures ANOVA* dilakukan untuk menganalisis pengaruh waktu pengukuran, kelompok perlakuan serta interaksi waktu x kelompok. Uji lanjut antar waktu dan kelompok dilakukan menggunakan metode *Bonferroni*. Interpretasi signifikan jika nilai  $p < 0,05$ .

Data hasil skoring histopatologi pulau Langerhans pankreas mencit dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan kerusakan gambaran histopatologi pankreas pada semua perlakuan. Jika terdapat perbedaan, maka dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan kerusakan gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas antar kelompok perlakuan. Data hasil jumlah sel  $\beta$  pulau Langerhans dianalisis menggunakan metode statistik *One-Way ANOVA*. Jika terdapat perbedaan signifikan maka dilanjutkan uji *post hoc Bonferroni*.

### **3.6.2. Data Kualitatif**

Hasil pengamatan histologi pulau Langerhans pankreas mencit dibawah mikroskop dianalisis secara deskriptif berdasarkan tingkat kerusakan yang terjadi sebelum dan setelah perlakuan.

### 3.7. Diagram Alir Penelitian



**Gambar 7.** Diagram Alir Penelitian

## **V. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1.Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus L.*) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) berpengaruh dalam memperbaiki gambaran histopatologi pulau Langerhans pankreas mencit (*Mus musculus L.*) yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan.

### **5.2.Saran**

1. Perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui efek samping jangka panjang dalam penggunaan ekstrak etanol daun salam sebelum digunakan oleh masyarakat luas.
2. Perlu dilakukan penelitian gambaran histologi sel  $\beta$  pankreas dengan menggunakan pewarnaan histokimia selanjutnya untuk melihat kerusakan yang lebih spesifik pada sel  $\beta$  pankreas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N., dan Aridiana, L. M. 2020. *Asuhan Keperawatan pada Sistem Endokrin dengan Pendekatan NANDA NIC NOC*. Salemba Medika. Jakarta.
- Akbar, B. 2010. *Tumuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Infertilitas*. Adiba Press. Jakarta.
- Alam U., Omar, A., Shazli, A., dan Rayaz, A. M. 2014. General Aspects of Diabetes Mellitus. *Handbook of Clinical Neurology*. 126(15): 211-222.
- American Diabetes Association (ADA)*. 2023. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 46(1).
- Amir, S. M. J., Herlina, W., dan Damajanty, P. 2015. Kadar Glukosa Darah Sewaktu pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Bahu Kota Manado. *Jurnal e-Biomedik*. 3(1): 32-40.
- Astawan, M. 2016. *Sehat dengan Rempah dan Bumbu Dapur*. Kompas. Jakarta.
- Azizah, M., Fitri, R., dan Agnes, R. 2019. Gambaran Histopatologi Pankreas Mencit Diabetes Mellitus Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Bonggol Buah Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.). *Jurnal Kesehatan Saemakers Perdana*. 2(1): 53-58.
- Banjarnahor, E., dan Sunny, W. 2012. Sel Beta Pankreas Sintesis dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik*. 4(3): 156-162.
- Berliani, N., Ramadhani, N., Rahmi, N., dan Atifah, Y. 2021. Pengaruh Fotoperiode terhadap Perkembangan Morfologi dan Anatomi Reproduksi Mencit (*Mus musculus*) Jantan. *Seminar Nasional Biologi*. 602-610.
- Chen, R., Ovbiagele, B., dan Feng, W. 2016. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American Journal of the Medical Sciences*. 351 (4): 380–386.

Classification, I. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 37: 14-80.

Dafriani, P. 2016. Pengaruh Rebusan Daun Salam (*Syzygium Polyanthum Wight Walp*) Terhadap Tekanan Darah Pasien Hipertensi di Sungai Bungkal, Kerinci 2016. *Jurnal Medika Santika*. 7(2): 25-34.

Dewi, N. H., Epi, R., dan Tuti, S. 2021. Analisis Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Hiperglikemia pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Dradjat Prawiranegara Serang. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*. 2(3). 2021.

Dharma, I. G. B. S., Berata, I. K., dan Samsuri. 2015. Studi Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Deksametason dan Suplementasi Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*. 4(3): 257-266.

Dillasamola, D., Almahdy., Hendra, K., dan Biomechy, O. P. 2023. *Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Akar Kuning*. Penerbit Adab. Indramayu.

Duarsa, R. L., Indah, L. D. K., Sri, W. G., Aryanti, B., dan Rasfayanah, F. M. 2020. Pengaruh Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit (*Mus musculus*). *UMI Medikal Journal*. 5(2): 8-21.

Fahri,C.,Sutarno., dan Listyawati S. 2005. Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus L.*) Hiperglikemik setelah Pemberian Ekstrak Metanol Akar Meniran (*Phyllanthus Niruri L.* ). *Jurnal Biofarmasi*.3(1):1–6.

Fatmawati, A. (2024). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida L.*) pada Mencit Jantan (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 5(4), 10435-10440.

Fianti, L. L. 2017. *Efektivitas Perasaan Daun Afrika (Vernonia amygdalina Del) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (Mus musculus)*. [Disertasi]. Universitas Pasundan. Bandung.

Fiorentino, T. V., Prioletta, A., Zuo, P., dan Folli, F. 2013. Hyperglycemia Induced Oxidative Stress and It's Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des*. 19(32): 5695-5703.

Galicia-Garcia, U., Asier, B-V., Shifa, J., Asier, L-S., Haziq, S., Kepa, B. U., Helena, O., dan Caesar, M. 2020. Phatophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(17): 1-34.

- Ghorbani, A. 2017. Mechanisms of Antidiabetic Effects of Flavonoid Rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy. Biomedicine and Pharmacotherapy.* 96(1): 305-312.
- Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J., dan Dash, S. K. 2018. Chronic Hyperglycemia Mediated Physiological Alteration and Metabolic Distortion Leads to Organ Dysfunction, Infection, Cancer Progression and Other Pathophysiological Consequences: An Update on Glucose Toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 107: 306–328.
- Granner, D. K. 2003. *Hormon Pankreas dan Traktus Gastrointestinal. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. Biokimia Harper.* 25th Ed. EGC. Jakarta.
- 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 dan Herbal.* 6(1), 23-30.
- Guyton, A. C., dan Hall, J. E. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (11 th ed).* EGC. Jakarta.
- Handajani, F. 2021. *Metode Pemilihan dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit pada Penelitian Eksperimental.* Zifatama Jawara. Sidoarjo.
- Harefa, H. E. E., Astriani, N. B. G., Rena, M., dan Nerly, J. P. S. 2025. Uji Aktivitas Ekstrak Salam (*Syzygium polyanthum*) pada Penyakit Diabetes Menggunakan Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Journal Sains Farmasi dan Kesehatan.* 3(1): 1-7.
- Hasim., Didah, N. F., Mega, S., Husnawati., Agus, S., dan Hanif, A. M. 2020. Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa pada Tikus yang Diinduksi Aloksan dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul dan Kombinasinya. *Journal of Agro-based Industry.* 37(2): 171-179.
- Hermann, K., Pistollato, F., dan Stephens, M. L. 2019. Beyond the 3Rs: Expanding the Use of Human-relevant Replacement Methods in Biomedical Research. *Altex.* 36(3): 343-352.
- Hermawati, C. M., Agung, J. S., dan Siti, N. J. 2020. Studi Histologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Setelah Pemberian Cuma dari Kulit Nanas (*Ananas comosus L. Merr*). *Jurnal Pro-Life.* 7(1): 61-70.

- Hikmah, N., Yuliet., dan Khildah, K. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Menit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Galenika Journal of Pharmacy*. 2(1): 24-30.
- Hu, C., dan Jia, W. 2018. Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication. *Diabetes*. 67(1): 3–11.
- Ighodaro, O. M., Abiola, M. A., Oluseyi, A. A. 2017. Alloxan-induced Diabetes, A Common Model for Evaluating the Glycemic-control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Medicina*. 53: 365-374.
- Ihwan., Rahmatia., dan Khildah, K. 2020. Teratogenik Ekstrak Etanol Uwi Banggai Ungu (*Dioscorea alata* L.) pada Mencit Betina (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 5(2): 309-318.
- Internasional Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas. *Internasional Diabetes Federation*.
- Iskandar, S. G., dan Swasti, Y. R. 2019. Hiperglikemia dengan Variasi Penambahan Minuman Serbuk Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.). *Jurnal Teknologi Pertanian*. 20(3): 153–162.
- Jan, N. U., Ali, A., Ahmad, B., Iqbal, N., Adhikari, A., Inayat-ul-Rehman, Ali, A., Ali, S., Jahan, A., Ali, H., Ali, I., Musharraf, S.G., Ullah, A. 2018. Evaluation of Antidiabetic Potential of Steroidal Alkaloid Saligna. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 100(1): 461-466.
- Konda, P. Y., Sreenivasulu, D., Srennath, K., Prabhusaran, N. 2019. In Vivo Antihypergoicemic, Antihyperlipidemic, Antioxidative Stress and Antioxidant Potential Activities of *Syzygium paniculatum* Gaertn. in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Heliyon*. 5(3): 1-5.
- Kuan, R., Nath, S., Agrawal, D. K., dan Thankam, F. G. 2023. Respon terhadap Hiperglikemia Akut dan Fruktosa Tinggi pada Tenosit yang Dikultur. *J Biochem*. 174(1): 71-80.
- Kurniawan, N., Rozikin, Saputra, I. P. B. A., Sabariah., dan Krenapati, I. N. B. A. 2023. Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah di Daerah Paul Motong, Kecamatan Masbagik, Lombok Timur. *Current Biochemistry*. 10(2): 1-10

- Li, H. C. 2024. Understanding the Crucial Role of Islets of Langerhans in Diabetes Management. *African Journal of Diabetes Medicine*. 32(2): 1.
- Lutfi, E. I. 2019. Perubahan Osmolaritas Pasien Hiperglikemia dengan Terapi Rehidrasi. *Ilmu Perawatan dan Kesehatan Holistik*. 2(1): 39-44.
- Margaretha, M. 2016. Efek Induksi Diabetes Mellitus Tipe-1 pada Histopatologi Pancreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Bidang Kedokteran Hewan*. 6(1): 22-27.
- Martina, A. 2020. *Efek Pemberian Bersama Antara Dexamethason dan Teh Hijau (Camellia sinensis L.) terhadap Kadar Gula Darah dan Histopatologi Pankreas*. Bachelor Thesis. Universitas Ahmad Dahlan.
- Maskanah, M., dan Parmilah. 2023. Efektivitas Pemberian Seduhan Bubuk Kayu Manis (*Cinnamomum Zeylanicum* C) terhadap Masalah Keperawatan Ketidakstabilan Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II. *Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Alkautsar*. 2(1): 1-7.
- Maulana, M. 2008. *Mengenal Diabetes Melitus Panduan Praktis Menangani Penyakit kencing Manis*. Katahati. Jakarta.
- Meldawati, M. (2022). *Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus*. UNPRI Press.
- Naik, A., Sherif, B. A., Bhavin, V., dan Ramar, K. 2022. Effect of Co-Administration of Metformin and Extracts of Costus Pictus D.Don Leaves on Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 12(1): 269-280.
- Nublah, 2011. *Identifikasi Golongan Senyawa Penurun Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Hiperglikemia pada Daun Sukun*. Tesis. Universitas Gajah Mada.
- Nugroho, A. E. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*: 7(4): 378-382.
- Nuralifah., La, O. M. F., Parawansah., Mesrawati, T. 2022. Histopatologi Organ Pankreas Tikus DM tipe 2 yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoscus manihot* L. Medik). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 4(1): 141-151.

- Nurulita, N. A., Elza, S., Irma, A., Fifi, R., dan Nina, N. D. U. 2019. Uji Aktivitas Antioksidan dan Anti Aging *Body Butter* dengan Bahan Aktif Ekstrak Daun Kelor. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 17(1): 1–8.
- Oliveira, T. T., Kelly, F. S. R., Marcia, R. A., Marcelo, R. C., dan Tanus, J. N. 2007. Hypolipidemic Effect of Flavonoids and Cholestyramine in Rats. *Latin American Journal of Pharmacy*. 26(3): 407-410.
- Pertiwi, A. E., Retno, A., Imam, R., dan Rudy, A. N. 2024. Effect of Combretum Indicum Leaf Extract on Blood Sugar Levels and Pancreas Histology of Alloxan Induced Mice. *Jurnal Biologi Lingkungan, Industri dan Kesehatan*. 10(2): 126-137.
- Probosari, E. Penatalaksanaan Gizi pada Pasien dengan Cancer Pancreas. *JNH*. 6(1): 24-36.
- Prameswari, O. M., dan Widjarnako, S. M. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(2): 16-27.
- Prasad, K. B. 2011. Evalution of Wound Healing Activity of Leavis of Ageratumconyzoides. *J of Pharm Pract Drug Res*. 1(1): 8-12.
- 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.
- Puspitasari, A., M. Zainal, A., Agus, P., Warigan., dan Tavip, I. 2023. Pengelolaan Defisit Pengetahuan pada Lansia dengan Diabetes Mellitus Type II di RSUD Dr. R Soetijono Blora. *Jurnal Studi Keperawatan*. 4(1): 22-26.
- Puspitasari, M. L., Wulansari, T. V., Widyaningsih, T. D., dan Mahar, J. Aktivitas Antioksidan Suplemen Herbal Daun Sirsak (*Annona muricata* L) dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L) Kajian Pustaka. *Pangan dan Agroindustri*. 4(1): 283-290.
- Rahimatul, I. 2017. *Uji Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Fenolik Total dari Berbagai Fraksi Daun Salam (Syzygium polyanthum (Wight) (Walp)*. Doctoral Dissertation. Universitas Andalas.

- Rahma, A. M., Anisa, Z., dan Ateng, S. 2023. Inventarisasi Tumbuhan Famili Myrtaceae di Kampung Andir, RT. 01/RW. 08, Desa Rancamulya, Sumedang. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Tanaman*. 2(1): 53-64.
- Riduan, R. J. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas yang Diinduksi Aloksan. *Majority*. 4(8) : 11-15.
- Rinidar, M., Isa, T., Armansyah TR, M., dan Hasan. 2017. *Farmakologi Obat Tradisional Hewan Prospek Wedelia Biflora*: Buku untuk mahasiswa. Syiah Kuala University Press.
- Rizki, P. P., Ni, W. S., dan Diah, E. P. 2020. *Penerapan Rebusan Daun Salam terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di RT 12/04 Kelurahan Warakas Jakarta Utara*. Akademi Keperawatan Husada Karya Jaya. Jakarta.
- Rohilla, A., dan S. A. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*. 3(2): 819- 823.
- Santoso, B. N., Maftuchah, R., dan Lina, L. 2025. Effect of Bay Leaf Extract (*Syzygium polyanthum*) on Blood Glucose, Malondialdehyde, and Insulin Levels in Animal Models of Diabetes: A Systematic Review. *Research of Service Administration Health and Sains Healthys*. 6(2): 307-312.
- Saputri, S. W. A. N. 2016. Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSU dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014. *Jurnal Pustaka Kesehatan*. 4(3): 479- 483.
- Sari, R. M., Rita, R. S., dan Anas, E. 2018. Pengaruh Pemberian Isolat Katekin Gambir (*Uncaria gambir Roxb*) terhadap Kadar Hormon Testosteron dan Jumlah Spermatozoa Tikus *Rattus norvegicus* Jantan Hiperglikemia. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 7: 6-9.
- Savitri. 2016. *Tanaman Ajaib Basmi Penyakit dengan TOGA (Tanaman Obat Keluarga)*. Babit Publisher. Depok.
- Setiadi, E., Endah, P., dan R. S. 2020. Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Life Science*. 9(2): 171-185.

- SDKI DPP PPNI. 2018. *Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia (SDKI)*, edisi 1. Persatuan Perawat Indonesia. Jakarta.
- Sherwood, L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. EGC. Jakarta.
- Sobeh, M., Mahmoud, M.F, Abdelfattah, M.A.O., El-Beshbishi, H.E., El-Shazly, A.M., Wink, M. 2017. Hepatoprotective and Hypoglycemic Effects of a Tannin Rich Extract from Ximenia americana var. caffra Root. *Phytomedicine*. 33: 36-42.
- Suhita, N. L. P. R., Sudira, I. W., & Winaya, I. B. O. (2013). Histopathology Kidney White Rat Given Extract Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana*. 5(2), 71-78.
- Sun, H. 2021. IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country Level Diabetes Estimates for Prevalence 2021 and Projections for 2045. *Jurnal National Library of Medicine*. 204: 1.
- Suryani, N., Endang, E. H., dan Aulanni'am, A. 2013. Pengaruh Ekstrak Biji Metanol terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 27(3): 137-145.
- Swastini, D. A., Gusti, A. P. A. S., I Putu, S. W., Amirul, A., Lalu, A. S. K., A, A. R. Y. P., dan Putu, O. S. 2018. Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopathology Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Medicinus Veterinus*. 7(2): 94-105.
- Syamsul, T. D., dan Rosdiana, N. 2023. *Anatom Fisiologi Sistem Endokrin*. Tahta Medi Group. Sukoharjo.
- Tan, E. I. A., Irfannuddin, I., dan Krisna, M. 2019. Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Proliferasi dan Ketahanan Sel pada Jaringan Pankreas. *JMJ*. 7(1): 102-116.
- Tandra, H. 2017. *Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes* edisi ke 1. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Taufiqurrohman. 2015. Indonesian Bay Leaves as Antidiabetic For Type 2 Diabetes Mellitus. *Jurnal Majority*. 4 (3): 101-108.
- Tionando, W. A., Sri, W., Gloria, E. D., Meldawati., dan O. K. Y. 2021. Pengaruh Ekstrak Daun Salam terhadap Gambaran Histopathologi Pankreas Tikus Wistar Model Majalah Kedokteran Andalas. *Diabetes Melitus*. 44(6): 402-410.

- Tokuda, Y., Fumio, O., Yusuke, T., Kyoko, M., Kazuhisa, M., Atsuko, F., Gerald, H. S., dan E Francis, C. 2010. Vital Sign Triage to Rule Out Diabetic Ketoacidosis and Non-Ketotic Hyperosmolar Syndrome in Hyperglycemic Patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 87(3): 366-371.
- Tsania, W. 2017. Pengaruh Preventif Pemberian Ekstrak Etanol Jintan Hitam (*Nigella sativa L.*) terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histopatologi Pankreas pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Dipapar Asap Rokok. Universitas Brawijaya.
- Utami, D. N., Dewi, R., dan Trimin, K. 2023. Karakteristik Morfologi Jenis-jenis Tanaman Obat di Kelurahan Prabujaya Kecamatan Prabumulih Timur Kota Prabumulih. *Jurnal Indobiosains*. 5(2): 56-65.
- Utami, T. P. A., dan Sumekar, D. W. 2017. Uji Efektivitas Daun Salam (*Syzygium polyantha*) sebagai Antihipertensi pada Tikus Galur Wistar. *Jurnal Majority*. 6(1): 77-81.
- Utomo, D. W., Suprapto, S., dan Hidayat, N. 2017. Pemodelan Sistem Pakar Diagnosis Penyakit Pada Sistem Endokrin Manusia Dengan Metode Dempster-Shafer. *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*. 1(9): 893-903.
- Wahyudi., Dea, R. A. P., Dewi, S., Difa, A., dan Rizka, F. S. 2024. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Rempah Khas Indonesia dengan Berbagai Manfaat Farmakologi: Literatur Review. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 4(3): 423-437.
- Wulandari, N. L. W. E., Ni, N. W. U., Ni, L. K. A. A. D., Ginza, A. P. T., Ni, P. R. M. K. D., Ida, A. P. W., dan Anak, A. S. S. P. 2024. Pengaruh Pemberian Induksi Aloksan terhadap Gula Darah Tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical*. 4(2) : 205-216.
- Yulianti, R., Partomuan, S., dan Anny, V. P. 2020. Pengembangan Sediaan Serbuk Antidiabetes dari Kombinasi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 7(1): 22-26.
- Yusuf, Annisa Ramadhanti. 2022. Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Penyakit Jantung Koroner di Rsup. Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode September 2020–Maret 2021= Characteristic of Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Heart Disease Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo G. Universitas Hasanuddin.
- Zheng, Y., Ley, S.H., dan Hu, F.B. 2018. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14: 88–98.