

PENGARUH EKSTRAK

DAUN SALAM

**TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS
WISTAR MODEL DIABETES MELITUS**

PENULIS :

dr. Meldawati, M.Biomed, AIFM. AIFO-K.

EDITOR :

Winny Angela Tionando

Gloria Elsi Doloksaribu

Sri Wulandari



**PENGARUH EKSTRAK DAUN SALAM
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
PANKREAS TIKUS WISTAR MODEL DIABETES
MELITUS**

Penulis

dr. Meldawati, M.Biomed, AIFM. AIFO-K.

Editor

Winy Angela Tionando

Gloria Elsi Doloksaribu

Sri Wulandari

ISBN

.....

Desain Cover

.....

Penerbit

Unpri Press

Universitas Prima Indonesia

Redaksi

Jl. Sampul No. 4 Medan

Cetakan Pertama

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa ijin dari penerbit**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan rahmat yang telah diberikan, sehingga penulisan buku monograf ini dapat diselesaikan.

Buku ini mengupas segala pengaruh ekstrak daun salam terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus wistar model diabetes melitus. Berbagai kandungan di dalam daun salam berpotensi sebagai antidiabetik. Buku ini menjelaskan peran senyawa fitokimia ekstrak daun salam dalam menurunkan kadar gula darah dan meregenerasi jaringan pankreas.

Buku ini diharapkan menambah wawasan dari pembaca untuk lebih memahami manfaat daun salam dan memaksimalkan nilai guna dari daun salam. Ucapan terima kasih penulis hanturkan kepada semua pihak yang mendukung penerbitan buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku monograf ini masih jauh dari kata sempurna. sehingga dengan segala keterbatasan yang ada, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran yang membangun terkait penulisan buku monograf ini. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian buku monograf ini.

Medan, Januari 2022

Penulis

dr. Meldawati, M.Biomed, AIFM. AIFO-K.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
Daftar Gambar	iv
Daftar Tabel	v
Pendahuluan.....	1
Latar Belakang.....	1
Rumusan Masalah.....	3
Tujuan Penulisan.....	3
Diabetes Melitus.....	4
Defenisi Diabetes Melitus.....	4
Epidemiologi Diabetes Melitus	4
Klasifikasi Diabetes Melitus	5
Faktor Resiko Diabetes Melitus	6
Patogenesis Diabetes Melitus.....	7
Patofisiologi Diabetes Melitus	7
Diagnosis Diabetes Melitus.....	8
Tatalaksana Diabetes Melitus.....	10
Tatalaksana Nonfarmakologi	10
Tatalaksana Farmakologi	11
Pencegahan Diabetes Melitus	12
Komplikasi Diabetes Melitus.....	13
Pankreas	14
Anatomi Pankreas	14
Fisiologi Pankreas.....	14
Histologi Pankreas.....	15
Daun Salam.....	16
Taksonomi Daun Salam	16
Nama Daerah	17

Morfologi Daun Salam.....	17
Manfaat Daun Salam.....	18
Kandungan Daun Salam.....	19
Aloksan.....	19
Kerangka Konsep.....	21
Kerangka Kerja.....	22
Cara Kerja.....	23
Sampel.....	23
Persiapan Alat.....	23
Persiapan Bahan.....	23
Pembuatan Ekstrak Daun Salam.....	24
Persiapan Hewan Coba.....	24
Induksi Aloksan.....	25
Prosedur Kerja.....	25
Hasil Penelitian.....	27
Kadar Gula Darah.....	27
Histopatologi Pankreas.....	29
Pembahasan.....	33
Penutup.....	35
Daftar Pustaka.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tempat Kerja Obat Antidiabetik (OAD)	12
Gambar 2. Anatomi Pankreas	14
Gambar 3. Histologi Pankreas, tampak Langerhans, sel alfa, dan sel beta diantara sel asini	16
Gambar 4. Daun Salam.....	18
Gambar 5. Kerangka Konsep	21
Gambar 6. Kerangka Kerja.....	22
Gambar 7. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Kontrol Normal (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)	30
Gambar 8. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Kontrol Negatif (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)	31
Gambar 9. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Perlakuan 1 (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE).....	31
Gambar 10. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Perlakuan 2 (Pembesaran 100x, Pewarnaan HE).....	32

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Melitus (PERKENI, 2015)	5
Tabel 2. Kriteria Diagnosis DM.....	9
Tabel 3. Analisa Normalitas Data Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan	27
Tabel 4. Perbandingan Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan.....	28

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes melitus adalah penyakit metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang disebabkan oleh kurangnya produksi insulin (absolut) atau penggunaan insulin tidak efektif oleh tubuh (relatif) (Liem, Yuliet and Khumaidi, 2015). Diabetes melitus adalah masalah kesehatan global. Indonesia berada di posisi keempat setelah India, China, dan Amerika dengan jumlah kasus yang kian meningkat mencapai 8,4 juta jiwa dan diprediksi akan mencapai 21,3 juta jiwa pada tahun 2030 (Santoso, Adrianta and Sugiantari, 2018). Akibat peningkatan kemakmuran, perubahan pola demografis dan pola hidup yang beresiko diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus 20 – 30 tahun yang akan datang akan sangat meningkat (Anjani, Oktarlina and Morfi, 2018).

Salah satu organ yang berperan dalam terjadinya diabetes melitus adalah pankreas. Pankreas yang termasuk kelenjar endokrin terdiri dari unit-unit endokrin disebut pulau Langerhans dan eksokrin yang melakukan fungsi pencernaan merupakan salah satu organ kelenjar yang penting dalam tubuh (Tandi et al., 2017). Pulau Langerhans terdiri dari empat macam sel, yaitu : sel alfa (α) menghasilkan glucagon, sel beta (β) menghasilkan insulin, sel delta (δ) yang menghasilkan somatostatin, dan sel F menghasilkan polipeptida pankreas. Insulin dibutuhkan untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan berperan dalam memasukkan glukosa ke dalam sel-sel tubuh (Tandi et al., 2018).

Berdasarkan penelitian Tandi et al. pada tahun 2018 dan Suputri pada tahun 2015 dapat dilakukan pengamatan terhadap gambaran histopatologi untuk mengetahui apakah

terdapat perubahan sel-sel pada organ yang terganggu. Menurut Tandi et al., 2018 , pada penderita DM terdapat perubahan pada pulau Langerhans ditinjau dari histopatologi yang terjadi secara kuantitatif adalah jumlah atau ukuran sel berkurang sedangkan secara kualitatif adalah nekrosis sel, atrofi sel, dan dapat juga terjadi fibrinosis.

Saat ini, diet, olahraga, dan obat antidiabetik adalah 3 terapi umum dalam penanganan diabetes melitus. Ada dua bentuk sediaan obat antidiabetik yaitu oral dan injeksi insulin (Santoso, Adrianta and Sugiantari, 2018). Penggunaan obat jangka panjang dan pemberian injeksi insulin dapat mengakibatkan bahaya dari efek samping obat dan ketidaknyamanan pasien (Santoso, Adrianta and Sugiantari, 2018). Oleh karena itu, banyak pasien DM memilih obat herbal sebagai terapi alternatif ditandai dengan peningkatan jumlah penggunanya dari 15,2% menjadi 38,3% selama tahun 2000-2006 (Liem, Yuliet and Khumaidi, 2015).

Salah satu obat herbal yang sering digunakan adalah daun salam yang biasanya digunakan ibu rumah tangga sebagai bumbu masakan. Pada pemeriksaan fitokimia, didapati daun salam mengandung flavonoid, terpenoid, tanin, dan minyak esensial (Rahman and Setyawan, 2018). Daun salam dapat digunakan pada diabetes melitus karena dapat menghambat penyerapan glukosa di usus dan meningkatkan pengambilan glukosa di otot (Anggraini, 2020). Selain itu, daun salam juga dapat menurunkan glukosa dengan memudahkan eksresinya di urine akibat peningkatan kelarutan glukosa (Santoso, Adrianta and Sugiantari, 2018).

Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun salam terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus.

Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut : “ Apakah terdapat Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus? “

Tujuan Penulisan

- a. Untuk menilai gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diberi ekstrak daun salam pada dosis 100 mg/kgBB.
- b. Untuk menilai gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diberi ekstrak daun salam pada dosis 200 mg/kgBB.

DIABETES MELITUS

Defenisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit metabolisme kronis akibat berbagai faktor ditandai dengan kadar gula darah di atas normal akibat gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein yang disebabkan oleh insufisiensi fungsi insulin (Yosmar, Almasdy and Rahma, 2018).

Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA), diabetes melitus adalah penyakit gangguan metabolik ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Huang, 2018).

Epidemiologi Diabetes Melitus

Setelah tuberkulosis dan penyakit jantung koroner, diabetes melitus adalah penyakit mematikan di urutan ketiga di Indonesia. Data dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2015 menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes melitus mencapai 9,1 juta orang (Susanti, Masita and Latifah, 2018).

Data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi diabetes melitus dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 dengan prevalensi terbesar di Provinsi DKI Jakarta sebesar 3,4% dan terkecil di Provinsi NTT sebesar 0,8%. Data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) juga menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus pada wanita berkisar 1,7% lebih besar daripada pria berkisar 1,4%. Jumlah diabetes melitus juga terlihat lebih besar di perkotaan sebesar 2% dibandingkan di perdesaan sebesar 1% (Saputri, 2020).

Klasifikasi Diabetes Melitus

Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Melitus (PERKENI, 2015)

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut (autoimun, idiopatik)
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Gestational	Diabetes yang didiagnosa pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none">- Sindroma diabetes monogenik- Penyakit eksokrin pankreas- Disebabkan oleh obat atau zat kimia

Faktor Resiko Diabetes Melitus

Faktor- Faktor resiko penyebab diabetes melitus adalah (PERKENI, 2015) :

a. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi :

1. Ras dan etnik
2. Riwayat keluarga penyandang diabetes
3. Umur. Usia >45 tahun harus melakukan pemeriksaan DM
4. Riwayat melahirkan bayi dengan BBL >4000 gr atau riwayat pernah menderita DM gestasional
5. Riwayat lahir dengan BBLR <2,5 kg

b. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi :

1. Berat badan lebih (IMT >23 kg/m²)
2. Kurangnya aktivitas fisik
3. Hipertensi (>140/90 mmHg)
4. Dislipidemia (HDL <35 mg/dL dan atau trigliserida >250 mg/dL)
5. Diet tidak sehat

c. Faktor lain yang terkait :

1. Penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)
2. Penderita sindrom metabolik yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

Patogenesis Diabetes Melitus

Etiologi DM tipe 1 adalah gangguan produksi insulin akibat rusaknya sel beta (β) pankreas dimana terjadi reaksi autoimun akibat peradangan pada sel beta (β) pankreas. Oleh karena terjadi peradangan, maka muncul antibody pada sel beta (β) disebut ICA (*Islet Cell Antibody*) yang bereaksi dengan antigen sel beta (β) sehingga sel beta (β) rusak. Beberapa penyebab lain hancurnya sel beta (β) selain autoimun adalah cytomegalovirus (CMV), virus cocksakie, dan rubella.

Pada DM tipe 2, jumlah insulin dalam tubuh normal atau meningkat tetapi terjadi peningkatan kadar gula darah dalam tubuh oleh karena gangguan reseptor insulin dimana jumlahnya di permukaan sel berkurang atau terjadi kegagalan fungsi insulin sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang (Ermawati, 2015).

Patofisiologi Diabetes Melitus

Pasien dengan diabetes melitus ditandai dengan konsentrasi glukosa dalam darah yang di atas normal maka ginjal tidak dapat mengabsorpsi kembali semua glukosa yang telah terfiltrasi keluar sehingga terjadi glukosuria yaitu adanya glukosa dalam urine. Karena produksi insulin berkurang atau kegagalan fungsi insulin, maka glukosa yang masuk ke dalam sel akan berkurang sehingga pasien akan mengeluh lebih cepat merasa lapar

(polifagia). Pengeluaran glukosa melalui urine selalu disertai dengan pengeluaran cairan dan elektrolit berlebih. Hal ini disebut diuresis osmotik dimana pasien akan mengeluh sering berkemih (poliuria), peningkatan rasa haus (polidipsia), penurunan berat badan akibat gangguan metabolisme protein dimana protein berlebih yang bersirkulasi dalam darah tidak dapat disimpan di dalam jaringan dan juga akibat peningkatan metabolisme lemak (Simatupang, 2017).

Diagnosis Diabetes Melitus

Berdasarkan anamnesis , berikut berbagai keluhan pada pasien diabetes melitus (PERKENI, 2015) :

- a. Keluhan klasik : poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Diagnosis DM ditegakkan jika memenuhi salah satu dari kriteria di bawah ini.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis DM

<p>1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p> <p>Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir</p>
<p>2. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)</p> <p>Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam</p>
<p>3. Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p> <p>TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air</p>
<p>4. HbA1c $\geq 6,5\%$, jika dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik</p>

Tatalaksana Diabetes Melitus

Tatalaksana Nonfarmakologi

Terapi nonfarmakologi dibagi menjadi 3 yaitu :

a. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Terapi ini adalah untuk mengatur pola makan berdasarkan status gizi, kebiasaan makan dan kondisi atau komplikasi yang telah ada. Penyusunan TNM ini dilakukan oleh berbagai organisasi profesional yaitu ADA (*American Diabetes Association*), EASD (*European Association Study of Diabetes*), CDA (*Canadian Diabetes Association*), dan PERKENI (Persatuan Endokrinologi Indonesia). Pemberian diet terbagi menjadi 3 kali makanan utama dan 3 kali makanan tambahan (snack).

b. Latihan Fisik

Latihan fisik diyakini dapat memperbaiki sensitivitas insulin dengan tanpa menggunakan insulin, glukosa dapat masuk ke dalam sel. Askandar Tjokroprawiro (1978) menyarankan latihan fisik ringan dapat dilakukan teratur setiap hari selama 1 – 1,5 jam sesudah makan dan dalam konsensus pengelolaan dan pengendalian diabetes melitus tipe 2 di Indonesia PERKENI, 2011 menyarankan bahwa bisa dilakukan latihan fisik ringan sehari-hari secara teratur 3-4 kali seminggu selama 30 menit (Sudoyo *et al.*, 2009).

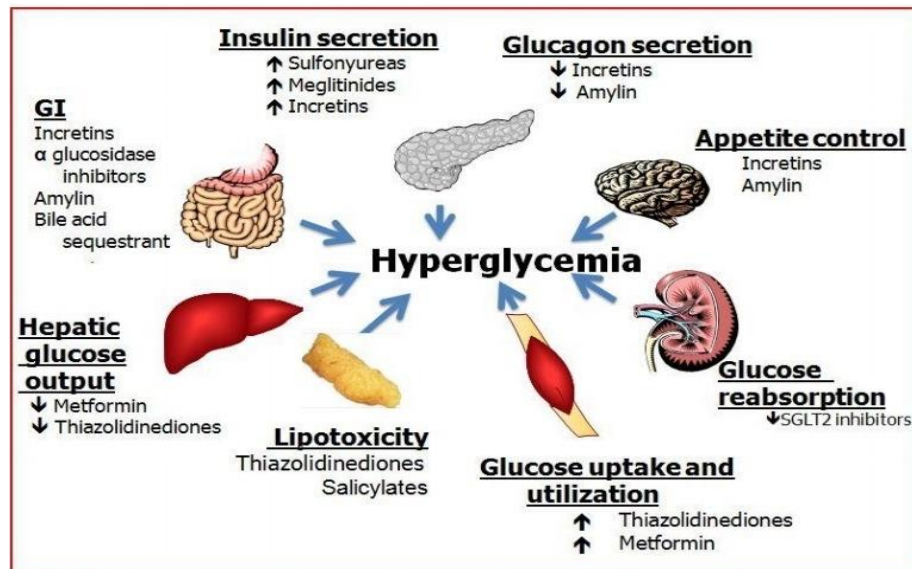
c. Edukasi

Edukasi penting dilakukan untuk tujuan promosi hidup sehat dan dalam pengelolaan DM secara menyeluruh. Hal yang dapat diberikan adalah memberikan dukungan dan nasehat yang positif, memberikan informasi bertahap, melakukan pendekatan untuk mengatasi masalah, mendiskusikan program pengobatan, melibatkan keluarga dalam proses edukasi, memperhatikan kondisi jasmani dan psikologis serta tingkat pendidikan pasien dan keluarganya, dan lain – lain (PERKENI, 2015).

Tatalaksana Farmakologi

Selain melakukan terapi non farmakologi, ada pula terapi farmakologi yang dapat diberikan. Terapi farmakologi bisa diberikan obat antidiabetik dalam sediaan oral maupun injeksi. Sediaan injeksi yang biasa diberikan adalah injeksi insulin sedangkan sediaan oral dapat dibagi berdasarkan cara kerjanya yaitu (Parisa, 2016):

- a. Pemicu sekresi insulin, contohnya : sulfonilurea dan glinid
- b. Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, contohnya : metformin dan tiazolidindion
- c. Menghambat absorpsi glukosa, contohnya : penghambat glukosidase alpha (acarbose)
- d. DPP IV inhibitor, contohnya : sitagliptin, vildagliptin
- e. Menghambat SGLT-2, contohnya : Dapaglifozin, Canaglifozin



Gambar 1. Tempat Kerja Obat Antidiabetik (OAD)

Referensi : (Parisa, 2016)

Pencegahan Diabetes Melitus

Pencegahan diabetes melitus terbagi menjadi (PERKENI, 2015) :

a. Pencegahan primer

Ditujukan untuk kelompok yang memiliki faktor resiko, yaitu mereka yang belum terkena, tetapi berpotensi untuk mendapat DM dan kelompok intoleransi glukosa.

b. Pencegahan sekunder

Upaya yang dilakukan untuk mencegah atau menghambat terjadinya komplikasi pada pasien yang telah menderita DM.

c. Pencegahan tersier

Upaya untuk mencegah kecacatan lebih lanjut pada kelompok penyandang diabetes yang telah mengalami komplikasi.

Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi (PERKENI, 2015) :

a. Komplikasi akut

1. Ketoasidosis diabetik (KAD)
2. Hiperosmolar non Ketotik (HMK)
3. Hipoglikemia

b. Komplikasi menahun

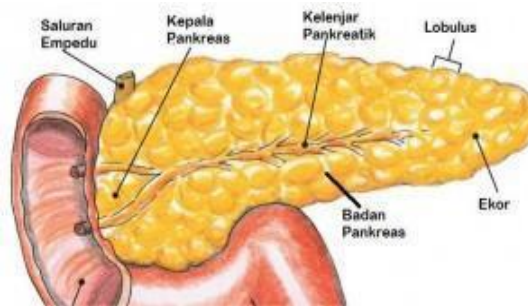
1. Makroangiopati (pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, dan pembuluh darah otak)
2. Mikroangiopati (retinopati diabetik dan nefropati diabetik)

c. Neuropati

PANKREAS

Anatomi Pankreas

Pankreas terletak retroperitoneal dengan panjang $\pm 12,5$ cm, tebal $\pm 2,5$ cm, dan berat $\pm 75 - 100$ gr pada orang dewasa (Probosari, 2018). Secara makroskopis, pankreas dibagi menjadi 4 bagian yaitu caput pankreas terletak tepat di dalam bagian lengkungan duodenum, collum pankreas yaitu bagian yang mengecil diantara caput dan corpus pankreas, corpus pankreas adalah bagian utama dari pankreas, dan cauda pankreas berbentuk runcing berbatasan langsung dengan hilum lienalis (Tan, Irfannuddin and Murti, 2019).



Gambar 2. Anatomi Pankreas

Referensi : (Tsanica, 2017)

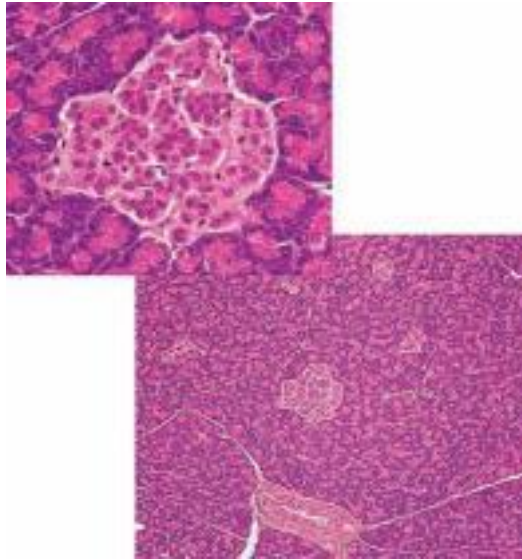
Fisiologi Pankreas

Pankreas dapat berperan sebagai kelenjar endokrin maupun eksokrin. Pankreas dalam perannya sebagai kelenjar eksokrin menghasilkan enzim-enzim pencernaan melalui sel asinus seperti amilase, tripsin, dan lipase untuk membantu dalam proses pencernaan. Kemudian, dalam perannya sebagai kelenjar endokrin, pankreas disusun oleh sel-sel

endokrin yang disebut pulau Langerhans yang menghasilkan hormon glukagon, insulin, somatostatin, dan polipeptida pankreas (Tan, Irfannuddin and Murti, 2019).

Histologi Pankreas

Pada pankreas, 80-90% bagiannya terdiri dari lobulus-lobulus yang disusun oleh asini serosa dan sel zimogenik berperan sebagai kelenjar eksokrin. Asini serosa saling berbatasan dengan jaringan ikat yang berisi pembuluh darah, saraf, pembuluh limfe, dan saluran sekretorius (Tan, Irfannuddin and Murti, 2019). Sekitar 1-2% bagian pankreas adalah pulau Langerhans yang berperan sebagai kelenjar endokrin (Tsanja, 2017). Pulau Langerhans terdiri dari empat jenis sel yaitu sel alfa (α) menghasilkan glukagon berfungsi untuk meningkatkan kadar glukosa darah, sel beta (β) menghasilkan insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah, sel delta (δ) yang menghasilkan somatostatin untuk menurunkan dan menghambat peran dari sel alfa (α) dan sel beta (β), dan sel F menghasilkan polipeptida pankreas untuk menghambat pembentukan enzim pada pankreas dan sekresi alkali (Tan, Irfannuddin and Murti, 2019).



Gambar 3. Histologi Pankreas, tampak Langerhans, sel alfa, dan sel beta diantara sel asini

Referensi : (Tan, Irfannuddin and Murti, 2019)

DAUN SALAM

Taksonomi Daun Salam

Berikut ini klasifikasi tanaman salam (Ningtiyas and Ramadhian, 2016):

Divisio : *Spermatophyta*

Subdivisio : *Angiospermae*

Class : *Dicotyledoneae*

Ordo : *Myrtaceae*

Genus : *Syzygium*

Species: *Syzygium polyanthum* (Wight)

Nama Daerah

Secara ilmiah, nama latin tanaman salam adalah *Eugenia polyantha* Wight dan memiliki nama ilmiah lain yaitu *Syzygium polyantha* Wight dan *Eugenia lucidula* Miq. Tanaman ini termasuk dalam ordo *Myrtaceae*. Pada beberapa daerah di Indonesia, daun salam disebut dengan salam (Jawa, Madura, Sunda), disebut *gowok* (Sunda), disebut *kastolam* (kangean, Sumenep), disebut *manting* (Jawa), dan disebut *menselengan* (Sumatera). Nama lain daun salam di luar negeri adalah *ubar serai* (Malaysia), *Indonesia bay leaf*, *Indonesia laurel*, *Indian bay leaf* (Inggris), dan *Salamblatt* (Jerman) (Harismah, 2017).

Morfologi Daun Salam

Tanaman salam biasanya tumbuh di atas permukaan laut pada ketinggian 5 meter – 1000 meter. Kebanyakan bunga pada tanaman salam adalah bunga banci dengan kelopak dan mahkota. Bunganya memiliki banyak benang sari dan terkadang kelopak berhadapan dengan daun – daun mahkota.

Bentuk daun salam adalah lonjong sampai elips atau bundar telur sungsang dengan pangkalnya lancip serta ujungnya tumpul. Panjang daun salam berkisar 50 mm – 150 mm, lebar daun salam berkisar 35 mm – 65 mm dan terdapat 6 – 10 urat daun lateral. Panjang tangkai daun salam berkisar 5 mm – 12 mm (Utami and Sumekar, 2017)



Gambar 4. Daun Salam

Referensi : (Anggraini, 2020)

Manfaat Daun Salam

Daun salam memiliki banyak manfaat, diantaranya sebagai penyedap masakan. Fungsi daun salam yang paling dasar adalah sebagai bumbu dapur, bisa dipakai pada makanan berkuah maupun tidak berkuah. Dengan memasukan dua sampai tiga helai baik daun salam kering ataupun segar dapat menjadikan aroma masakan lebih harum dan sedap. Daun salam kering tidak lebih harum dari daun salam segar. Hal ini dikarenakan sebagian minyak atsiri yang terkandung sudah menguap.

Manfaat daun salam lainnya adalah sebagai pengobatan alternatif, diantaranya adalah mengurangi dislipidemia dengan menghambat penyerapan lemak, menurunkan kadar LDL dengan perannya sebagai antioksidan dapat menghambat ekskresi apo B-100 ke intesinum, menurunkan kadar asam urat dengan kandungan fluoretin (Harismah, 2017), dan menurunkan kadar gula darah dengan menghambat penyerapan glukosa di usus dan meningkatkan pengambilan glukosa di otot (Anggraini, 2020).

Kandungan Daun Salam

Tanaman salam mengandung minyak atsiri 0,2% yang umumnya memiliki efek antimikroba, analgesik, dan meningkatkan kemampuan fagosit. Minyak atsiri dalam daun salam tersusun dari fenol sederhana, asam fenolat, seskuiterpenoid, lakton, saponin, lemak dan karbohidrat. Tanaman salam juga mengandung flavonoid dan tanin yang memberikan efek antiinflamasi dan antimikroba.

Selain itu, daun salam mengandung beberapa jenis vitamin antara lain vitamin C, vitamin A, vitamin E, vitamin B₆, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₁₂, dan asam folat. Juga mengandung mineral berupa selenium, magnesium, kalsium, seng, besi, phosphor, sodium, dan potassium (Harismah, 2017).

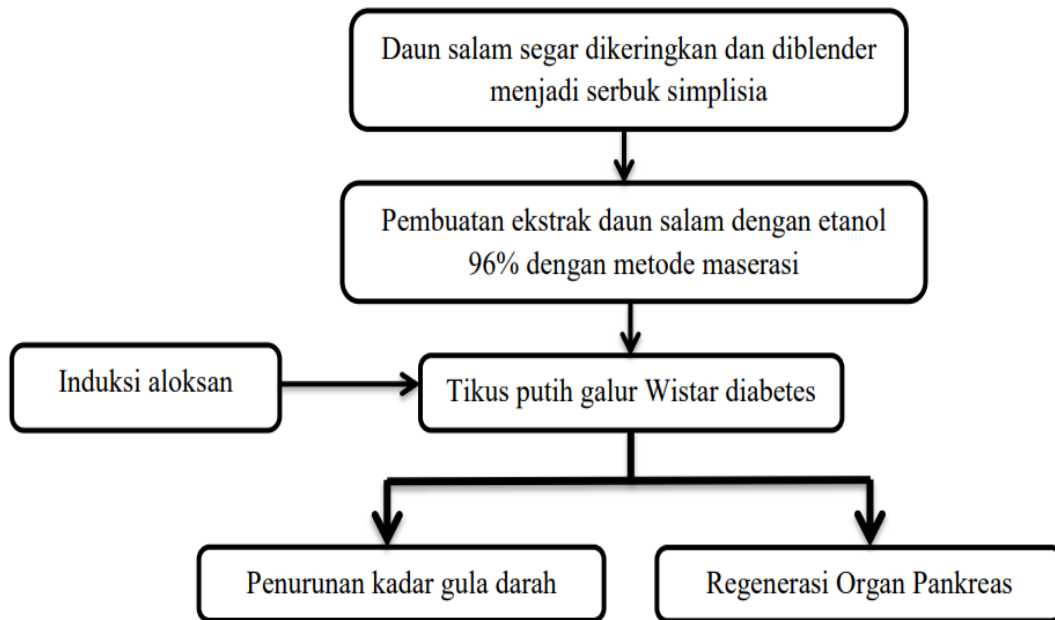
ALOKSAN

Tikus dapat mengalami diabetes dengan pemberian aloksan yang bersifat diabetogenik dan toksik terhadap sel beta (β) pankreas. Aloksan disebut juga analog glukosa karena molekulnya yang mirip dengan glukosa sehingga dapat melewati transporter glukosa GLUT-2 dalam membran plasma sel beta (β) (Pratama, Pranitasari and Purwaningsari, 2020).

Kerusakan sel beta (β) pankreas dimulai dengan pengaktifan ROS (*Reactive Oxygen Species*) melalui reaksi reduksi aloksan kemudian direoksidasi dan terus berlanjut membentuk siklus redoks. ROS ini akan merusak DNA sel – sel pulau Langerhans (Anwar *et al.*, 2016). Selain itu, aloksan dapat menyebabkan influks kalsium sehingga terjadi depolarisasi sel beta (β) pulau Langerhans dan mengakibatkan kanal kalsium terbuka

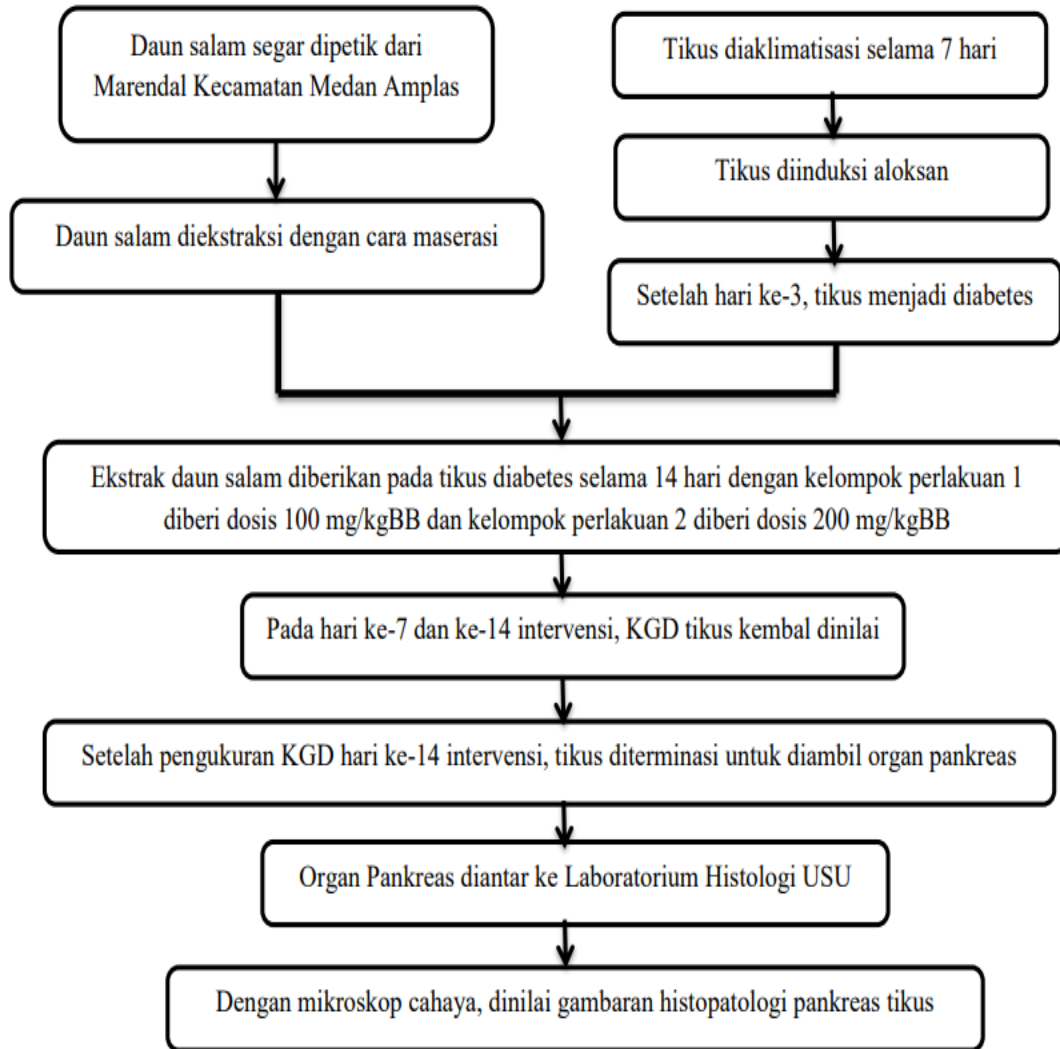
sehingga terjadi peningkatan konsentrasi insulin yang mengganggu sensitivitas insulin (Hidayaturrahmah, 2017).

KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka Konsep

KERANGKA KERJA



Gambar 6. Kerangka Kerja

CARA KERJA

Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih galur Wistar jantan sehat dengan berat badan 150-200 gram dan berumur 8-12 minggu. Alasan digunakan tikus putih galur Wistar ini karena memiliki metabolisme yang mirip dengan manusia (Rizki, Cholid and Amalia, 2017). Penggunaan tikus putih jantan adalah karena siklus hormonalnya lebih stabil dibandingkan tikus putih betina (Wirawan, 2018).

Besar sampel yang digunakan ditentukan dengan rumus *Federer* yaitu $(t-1)(r-1) \geq 15$ dan didapati jumlah sampel per kelompok adalah 6 ekor. Untuk menghindari kemungkinan hewan coba mati, maka akan diupayakan melebihi jumlah hewan coba 10%, maka pada setiap kelompok akan menggunakan 7 ekor hewan coba. Distribusi normal tercapai minimal jika jumlah sampel 30, maka untuk penelitian ini tiap kelompok akan menggunakan 8 ekor tikus putih galur Wistar jantan sehingga besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 32 ekor tikus putih galur Wistar jantan (Hasanah, 2017).

Persiapan Alat

Alat – alat yang akan digunakan harus dicuci bersih terlebih dahulu lalu disterilisasi dengan menggunakan *autoclave* pada suhu 121°C selama 15 menit.

Persiapan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun salam segar yang didapatkan dari Marendal Kecamatan Medan Amplas. Daun salam dipisahkan dari pengotor lain lalu dicuci dengan air mengalir hingga bersih dan ditiriskan kemudian

ditimbang. Selanjutnya daun salam dikeringkan dengan suhu 30°C – 40°C sampai daun kering yang ditandai dengan rapuh bila diremas. Simplisia yang telah kering dijadikan serbuk menggunakan blender dan disimpan di wadah tertutup rapat dan disimpan di suhu kamar.

Pembuatan Ekstrak Daun Salam

Ekstrak daun salam dilakukan dengan cara maserasi yaitu 500 gram serbuk simplisia daun salam dimasukan ke dalam wadah kaca dan ditambahkan 75 bagian etanol 96% (3,75L) kemudian ditutup dan dibiarkan selama 3-5 hari terlindung dari cahaya dan sesekali diaduk. Setelah 3-5 hari, disaring dengan kertas saring kemudian ampasnya diperas. Kemudian lakukan remaserasi ampas tersebut dengan 25 bagian etanol 96% (1,25L) sehingga diperoleh seluruh sari sebanyak 100 bagian dan pindahkan ke bejana tertutup dan disimpan di tempat sejuk yang terlindung dari cahaya selama 2 hari, kemudian saring. Ekstrak dipekatkan dengan alat *rotary evaporator* pada suhu 40°C (Siahaan and Chan, 2018).

Persiapan Hewan Coba

Terlebih dahulu, hewan coba harus diaklimatisasi di dalam kandang yang dasarnya dilapisi sekam padi selama 7 hari sehingga hewan coba tidak stres. Suhu dan kelembaban ruangan dibiarkan dalam kisaran alamiah. Cahaya dikontrol 12 jam dengan cahaya dan 12 jam tanpa cahaya dan hewan coba diberikan pakan standar dan minum *ad libitum* (Rizki, Cholid and Amalia, 2017).

Induksi Aloksan

Tikus putih galur Wistar jantan yang telah diadaptasi selama 7 hari selanjutnya diinjeksikan aloksan 150 mg/kg BB secara intraperitoneal dan kadar gula darah dinilai setelah 3 hari (Santoso, Adrianta and Sugiantari, 2018).

Prosedur Kerja

Berikut adalah langkah – langkah kegiatan yang akan dilakukan pada penelitian ini :

- a. Hari ke-3 setelah induksi aloksan 150 mg/kg BB, tikus dipuasakan selama 12 jam kemudian dilakukan pemeriksaan kadar gula darah dengan menggunakan glucometer merk *Easy Touch* sebagai *pretest* sebelum intervensi terapi
- b. Selanjutnya, intervensi akan dilakukan selama 14 hari terdiri dari :

Kelompok kontrol normal (K) : tikus diberikan pakan standar + minum *ad libitum* tanpa diinduksi aloksan

Kelompok kontrol negatif (P0) : tikus diberikan pakan standar + minum *ad libitum* dan diinduksi aloksan 150 mg/kg BB tanpa diberi terapi

Kelompok perlakuan 1 (P1) : tikus diberikan pakan standar + minum *ad libitum* dan diinduksi aloksan 150 mg/kg BB serta ekstrak daun salam 100 mg/kg BB

Kelompok perlakuan 2 (P2) : tikus diberikan pakan standar + minum *ad libitum* dan diinduksi aloksan 150 mg/kg BB serta ekstrak daun salam 200 mg/kg BB

- c. Hari ke-7 dan hari ke-14 setelah intervensi, tikus dipuasakan kembali selama 12 jam kemudian diukur kadar gula darah dengan menggunakan glucometer merk *Easy Touch* sebagai *posttest* setelah intervensi terapi
- d. Kemudian setelah selesai, maka akan dilakukan pembedahan untuk diambil organ pankreas yang akan dikirim ke laboratorium patologi-anatomi untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan oleh ahli patologi-anatomi

HASIL PENELITIAN

Kadar Gula Darah

Penelitian ini mengevaluasi kadar gula darah tikus berupa kadar gula darah puasa. Sebelum dilakukan perbandingan kadar gula darah tikus, data kadar gula darah tikus harus dianalisa normalitas datanya dengan menggunakan Shapiro-Wilk. Hasil analisa tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3. Analisa Normalitas Data Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Parameter	Kelompok perlakuan	Nilai P	Distribusi data
KGD sebelum induksi	Kontrol Normal	0.082	Normal
	Kontrol Negatif	0.849	Normal
	Ekstrak dosis 100 mg/kgbb	0.764	Normal
	Ekstrak dosis 200 mg/kgbb	0.058	Normal
KGD setelah induksi	Kontrol Normal	0.557	Normal
	Kontrol Negatif	0.542	Normal
	Ekstrak dosis 100 mg/kgbb	0.295	Normal
	Ekstrak dosis 200 mg/kgbb	0.692	Normal
KGD setelah perlakuan 7 hari	Kontrol Normal	0.945	Normal
	Kontrol Negatif	0.633	Normal
	Ekstrak dosis 100 mg/kgbb	0.813	Normal
	Ekstrak dosis 200 mg/kgbb	0.850	Normal
KGD setelah perlakuan 14 hari	Kontrol Normal	0.817	Normal
	Kontrol Negatif	0.134	Normal
	Ekstrak dosis 100 mg/kgbb	0.640	Normal
	Ekstrak dosis 200 mg/kgbb	0.943	Normal

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa seluruh data kadar gula darah tikus dalam penelitian ini baik sebelum induksi, setelah induksi, dan setelah perlakuan selama 7 hari, maupun setelah perlakuan selama 14 hari terdistribusi normal. Hal ini dapat dilihat dari nilai P hasil analisa pada seluruh kelompok perlakuan yang lebih besar dari 0.05. Oleh karena itu, data kadar gula darah tikus ini dianalisa dengan uji statistik parametrik yaitu one-way ANOVA dan diikuti dengan post hoc test.

Tabel 4. Perbandingan Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan	Kadar gula darah, mg/dL			
	[Mean±SD]			
	Sebelum induksi	Sesudah induksi	Setelah perlakuan 7 hari	Setelah perlakuan 14 hari
Kontrol Normal	77.17±8.33 ^a	80.33±6.41 ^a	81.33±2.58 ^a	83.17±3.49 ^a
Kontrol Negatif	116.50±12.37 ^b	558.93±40.39 ^b	530.83±27.32 ^b	298.00±48.90 ^b
Ekstrak dosis 100 mg/kgbb	93.17±16.82 ^{ab}	452.17±101.95 ^b	362.33±84.53 ^c	109.17±45.86 ^a
Ekstrak dosis 200 mg/kgbb	98.17±25.26 ^{ab}	509.00±80.96 ^b	262.00±83.04 ^d	79.83±19.78 ^a
Nilai P	0.006	0.000	0.000	0.000

Data ditampilkan sebagai Mean ± SD; Nilai P diperoleh dari One-Way ANOVA; *Superscript* berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa kadar gula darah tikus dari awal penelitian hingga akhir penelitian menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat dari nilai $P < 0.05$. Sebelum induksi, kadar gula darah puasa tikus menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol normal (77.17 ± 8.33 mg/dL) dan kontrol negatif (116.50 ± 12.37 mg/dL), sedangkan kelompok lainnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol normal dan kontrol negatif. Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang akan diinduksi dengan kelompok kontrol

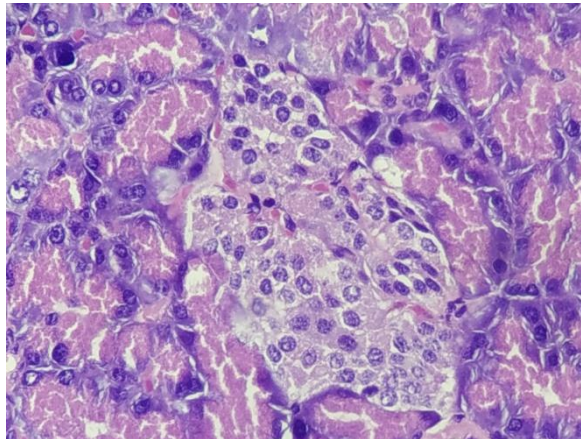
normal yang tidak diinduksi. Setelah dilakukan induksi aloksan, kelompok yang diinduksi memiliki rata-rata kadar gula darah puasa antara 452.17 – 558.93 mg/dL. Setelah 7 hari perlakuan, terjadi penurunan kadar gula darah puasa yang signifikan pada kelompok yang mendapat ekstrak dosis 100 mg/kgBB (362.33 ± 84.53 mg/dL) dan dosis 200 mg/kgBB (262.00 ± 83.04 mg/dL) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (530.83 ± 27.32 mg/dL), namun penurunan kadar gula darah puasa ini tidak serendah kelompok kontrol normal (81.33 ± 2.58 mg/dL). Menariknya, setelah 14 hari perlakuan terjadi penurunan kadar gula darah puasa yang signifikan pada kelompok dosis 100 mg/kgBB (109.17 ± 45.86 mg/dL) dan dosis 200 mg/kgBB (79.83 ± 19.78 mg/dL) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (298.00 ± 48.90 mg/dL). Bahkan penurunan ini menunjukkan penurunan yang tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol normal (83.17 ± 3.49 mg/dL).

Histopatologi Pankreas

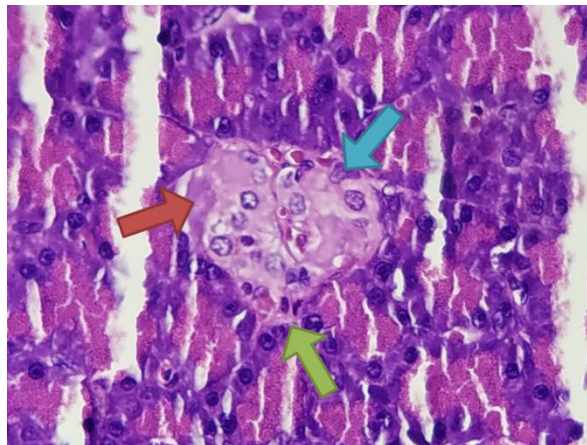
Pada penelitian ini terlihat adanya perbedaan dalam gambaran histopatologi pankreas pada kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1 yang diberi ekstrak daun salam dengan dosis 100 mg/kgBB dan kelompok perlakuan 2 yang diberi ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB. Perbedaan ini dinilai melalui batas pulau Langerhans, jumlah sel, bentuk sel, ada atau tidaknya jaringan nekrosis dan degenerasi.

Pada keadaan normal, gambaran histopatologi organ pankreas menunjukkan batas pulau Langerhans yang jelas, jumlah sel banyak, bentuk sel normal dan tidak dijumpai jaringan nekrosis maupun yang mengalami degenerasi. Sebaliknya, pada kelompok kontrol negatif dimana tikus Wistar diinduksi aloksan dan tidak diberikan terapi

apapun menunjukkan gambaran histopatologi pankreas berupa batas pulau Langerhans yang sangat tidak jelas, jumlah sel sangat berkurang dengan bentuk sel yang tidak normal dan dapat dijumpai adanya jaringan nekrosis dan dijumpai pula sel yang mengalami degenerasi.



Gambar 7. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Kontrol Normal (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)

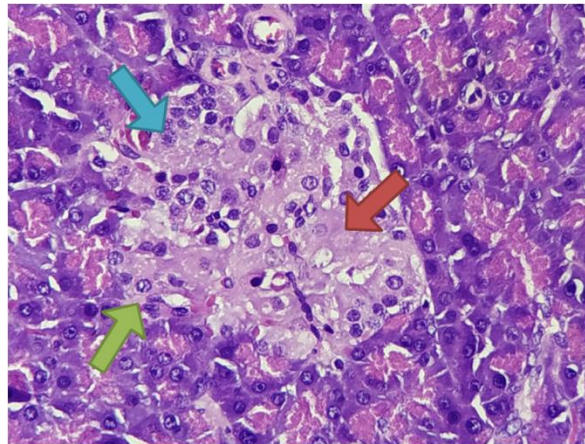


Gambar 8. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Kontrol Negatif (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)

Keterangan :

Hampir keseluruhan sel nekrotik (panah merah), batas sel sangat tidak jelas (panah hijau), bentuk sel tidak normal dan jumlah sel sangat berkurang (panah biru).

Pada kelompok tikus dengan perlakuan 1 yang diberi ekstrak daun salam dengan dosis 100 mg/kgBB , jaringan pankreas masih tampak mengalami kerusakan namun tampak lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dimana batas pulau Langerhans masih tidak jelas namun jumlah sel yang berkurang tidak lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif meskipun bentuk sel masih tidak normal dan juga terlihat adanya jaringan nekrosis dan degenerasi sel.

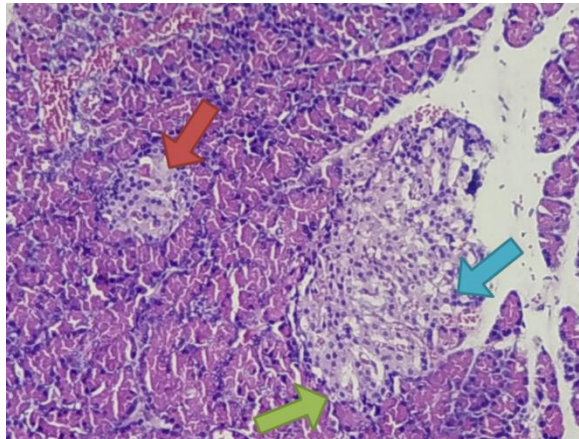


Gambar 9. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Perlakuan 1 (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)

Keterangan :

Tampak adanya sel nekrotik (panah merah), batas sel tidak jelas (panah hijau), bentuk sel tidak normal dan jumlah sel berkurang (panah biru).

Selanjutnya, pada kelompok tikus dengan perlakuan 2 yang diberi ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB, secara histopatologi tampak perbaikan yang signifikan pada jaringan pankreas dimana batas pulau Langerhans tampak dengan jelas, jumlah sel hanya berkurang sedikit dengan bentuk sel yang normal, namun tetap terlihat adanya jaringan yang sudah nekrosis dan sel yang mengalami degenerasi.



Gambar 10. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Perlakuan 2 (Pembesaran 100x, Pewarnaan HE)

Keterangan :

Tampak adanya sel nekrotik (panah merah), batas sel sedikit tidak jelas (panah hijau), bentuk sel ada yang tidak normal dan jumlah sel sedikit berkurang (panah biru).

PEMBAHASAN

Pemberian ekstrak daun salam memberikan efek penurunan kadar gula darah yang signifikan baik pada dosis 100 mg/kgBB maupun 200 mg/kgBB. Hal ini dinilai berdasarkan penurunan kadar gula darah pada kedua kelompok tersebut setelah 14 hari perlakuan telah mendekati nilai normal yaitu berkisar antara 50-135 mg/dL (Tandi *et al.*, 2017). Selain itu, pemberian ekstrak daun salam juga menunjukkan kemampuan meregenerasi jaringan pankreas yang signifikan, dimana pada kedua kelompok yang diberi ekstrak daun salam menunjukkan perbaikan dibandingkan kelompok tanpa terapi. Berdasarkan penelitian tersebut ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB memiliki hasil regenerasi yang lebih optimal dibandingkan dosis 100 mg/kgBB .

Menurut skrining fitokimia pada penelitian yang dilakukan oleh (Rahman and Setyawan, 2018), daun salam mengandung senyawa flavonoid, terpenoid, tanin dan minyak essensial. Selain itu, menurut skrining fitokimia pada penelitian yang dilakukan oleh (Evedi, 2017), daun salam mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid.

Senyawa flavonoid memiliki sifat antidiabetik dengan berperan sebagai antioksidan, menangkap radikal bebas dan menghentikan reaksi radikal bebas. Flavonoid juga menghambat enzim alfa glukosidase yang berperan dalam metabolisme karbohidrat (Lolok, Yuliasri and Abdillah, 2020). Flavonoid juga memiliki sifat menyerupai insulin dan meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan (Setiadi, Peniati and Susanti, 2020). Flavonoid dapat berperan dalam regenerasi jaringan pankreas dengan meningkatkan sekresi insulin (Tandi *et al.*, 2018).

Senyawa lainnya yaitu alkaloid juga berperan sebagai antioksidan dapat meregenerasi jaringan pankreas sehingga insulin yang terbentuk semakin banyak memicu terjadinya penurunan kadar gula darah sedangkan senyawa saponin berperan dalam penurunan kadar gula darah dengan adanya penurunan glukagon sehingga glukosa yang digunakan lebih meningkat. Lain halnya dengan senyawa tanin yang menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan metabolisme glukosa dan meningkatkan pembentukan glikogen. Tanin juga dapat mengambat asupan glukosa dengan menurunkan penyerapan sari makanan akibat fungsinya sebagai pengkhelat yang menyebabkan epitel usus halus mengerut (Setiadi, Peniati and Susanti, 2020).

Selanjutnya, daun salam juga mengandung senyawa terpenoid yang bekerja merangsang insulin dan memiliki efek menyerupai insulin (Lolok, Yuliasri and Abdillah, 2020).

Senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun salam secara garis besar memiliki efek antioksidan yang dapat menurunkan radikal bebas dan melindungi pulau Langerhans pankreas dari efek diabetogenik yang dihasilkan dari aloksan (Setiadi, Peniati and Susanti, 2020).

PENUTUP

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun salam memberikan efek penurunan kadar gula darah yang signifikan baik pada dosis 100 mg/kgBB maupun 200 mg/kgBB. Selain itu, pemberian ekstrak daun salam juga menunjukkan kemampuan meregenerasi jaringan pankreas yang signifikan, dimana pada kedua kelompok yang diberi ekstrak daun salam menunjukkan perbaikan dibandingkan kelompok tanpa terapi. Berdasarkan penelitian tersebut ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB memiliki hasil regenerasi yang lebih optimal dibandingkan dosis 100 mg/kgBB .

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, A. (2020) 'MANFAAT ANTIOKSIDAN DAUN SALAM TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN PENURUNAN APOPTOSIS NEURON DI HIPPOCAMPUS OTAK TIKUS YANG MENGALAMI DIABETES', *Jurnal Medika Hutama*, 2(01), pp. 349–355.
- Anjani, E. P., Oktarlina, R. Z. and Morfi, C. W. (2018) 'Zat Antosianin pada Ubi Jalar Ungu terhadap Diabetes Melitus', *Jurnal Majority*, 7(2), pp. 257–262.
- Anwar, K. et al. (2016) 'Perbandingan efek ekstrak etanol, fraksi n-butanol, dan fraksi petroleum eter daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan', *Jurnal Pharmascience*, 3(2).
- Ermawati, T. (2015) 'Periodontitis dan Diabetes Melitus', *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(3), pp. 152–154.
- Evendi, A. (2017) 'Uji fitokimia dan anti bakteri ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* dan *Escherichia coli* secara in vitro', *MMLTJ (Mahakam Medical Laboratory Technology Journal)*, 2(1), pp. 1–9.
- Harismah, K. (2017) 'Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Sebagai Obat Herbal Dan Rempah Penyedap Makanan', *Warta Lpm*, 19(2), pp. 110–118.
- Hasanah, A. (2017) 'Efek Jus Bawang Bombay (*Allium cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)', *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 11(2), pp. 92–101.
- Hidayaturrehman, H. (2017) 'Profil Glukosa Darah Tikus Putih Setelah Pemberian Ekstrak Minyak Ikan Patin (*Pangasius hypophthalmus*) Sebagai Alternatif Antidiabetes', ' *Profil Glukosa Darah Tikus Putih Setelah Pemberian Ekstrak Minyak Ikan Patin (Pangasius hypophthalmus) Sebagai Alternatif Antidiabetes*', 4(2).
- Huang, I. (2018) 'Patofisiologi dan Diagnosis Penurunan Kesadaran pada Penderita Diabetes Mellitus', *Medicinus*, 5(2).
- Liem, S., Yuliet, Y. and Khumaidi, A. (2015) 'Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid Dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*Wight.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Aloksan', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 1(1), pp. 42–47.
- Lolok, N., Yuliasri, W. O. and Abdillah, F. A. (2020) 'Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Pada Tikus Putih Dengan Metode Induksi Aloksan', *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 6(01), pp. 13–29.

- Ningtiyas, I. F. and Ramadhian, M. R. (2016) 'Efektivitas Ekstrak Daun Salam untuk Menurunkan Kadar Asam Urat pada Penderita Arthritis Gout', *Jurnal Majority*, 5(3), pp. 105–110.
- Parisa, N. (2016) 'Efek ekstrak daun salam pada kadar glukosa darah', *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung Edisi Khusus PEPKI VIII*, 1(2), pp. 404–408.
- PERKENI (2015) 'Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia', *Pb. Perkeni*.
- Pratama, R. Y., Pranitasari, N. and Purwaningsari, D. (2020) 'Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Rattus Norvegicus Jantan yang Diinduksi Aloksan', *Hang Tuah Medical journal*, 17(2), pp. 116–129.
- Probosari, E. (2018) 'Penatalaksanaan Gizi pada Pasien dengan Kanker Pankreas', *JNH (Journal of Nutrition and Health)*, 6(1), pp. 21–30.
- Rahman, M. F. and Setyawan, A. B. (2018) 'Pengaruh Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) terhadap Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Wilayah Kerja PUSKESMAS Wonorejo Samarinda'.
- Rizki, A. U., Cholid, C. and Amalia, M. (2017) 'Perbedaan efektivitas ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dengan ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha* Wight) pada penurunan kadar kolesterol total tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)', *Jurnal Profesi Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 10(1).
- Santoso, P., Adrianta, K. A. and Sugiantari, N. P. S. (2018) 'Kombinasi Antidiabetes Ekstrak Buah Dewandaru (*Eugenia Uniflora* L.) dan Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*)', *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 4(1), pp. 66–70.
- Saputri, R. D. (2020) 'Komplikasi Sistemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), pp. 230–236.
- Setiadi, E., Peniati, E. and Susanti, R. S. R. (2020) 'Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan', *Life Science*, 9(2), pp. 171–185.
- Siahaan, A. V. and Chan, A. (2018) 'Efektivitas Sediaan Gel dari Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centellaasiacita* L) dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L', *Jurnal Dunia Farmasi*, 2(2), pp. 59–69.
- Simatupang, R. (2017) 'PENGARUH PENDIDIKAN KESEHATAN MELALUI MEDIA LEAFLET TENTANG DIET DM TERHADAP PENGETAHUAN PASIEN DM DI RSUD PANDAN KABUPATEN TAPANULI TENGAH TAHUN 2017', *JURNAL ILMIAH KOHESI*, 1(2).
- Sudoyo, A. W. *et al.* (2009) 'Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V', *Jakarta:*

Interna Publishing, 310, pp. 1973–1982.

- Suputri, N. K. A. W. (2015) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan'. Universitas Airlangga.
- Susanti, E., Masita, D. and Latifah, I. (2018) 'KORELASI GLUKOSA DAN KETON DARAH PADA PASIEN UNIT GAWAT DARURAT DAN RAWAT INAP PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSAU DR. ESNAWAN ANTARIKSA JAKARTA', *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 10(2), pp. 228–234.
- Tan, E. I. A., Irfannuddin, I. and Murti, K. (2019) 'Pengaruh Diet Ketogenik Terhadap Proliferasi Dan Ketahanan Sel Pada Jaringan Pankreas', *JMJ*, 7, pp. 102–116.
- Tandi, J. *et al.* (2017) 'Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex FA Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes', *Jurnal Sains dan kesehatan*, 1(8), pp. 384–396.
- Tandi, J. *et al.* (2018) 'Efek Ekstrak Biji Labu Kuning Terhadap Glukosa, Kolesterol dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes', in *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, pp. 144–151.
- Tsania, W. (2017) 'Pengaruh Preventif Pemberian Ekstrak Ethanol Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histopatologi Pankreas pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Dipapar Asap Rokok'. Universitas Brawijaya.
- Utami, T. P. A. and Sumekar, D. W. (2017) 'Uji Efektivitas Daun Salam (*Silybum polyantha*) sebagai Antihipertensi pada Tikus Galur Wistar', *Jurnal Majority*, 6(1), pp. 77–81.
- Wirawan, W. (2018) 'Uji Efektivitas Fraksi Daun Salam Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus', *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 4(1).
- Yosmar, R., Almasdy, D. and Rahma, F. (2018) 'Survei Risiko Penyakit Diabetes Melitus Terhadap Masyarakat Kota Padang', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(2), pp. 134–141.

