

Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus

Winnie Angela Tionando, Sri Wulandari, Gloria Elsi Doloksaribu, Meldawati, OK Yulizal

Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia

Korespondensi: drso.melda@gmail.com hp: +62 81215481888

Abstrak

Tujuan: untuk mengetahui gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diberi ekstrak daun salam pada berbagai dosis. **Metode:** jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan pretest – posttest randomized control group design. Sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok: kontrol normal (tidak diinduksi aloksan), kontrol negatif (diinduksi aloksan dan tidak diberi terapi), perlakuan 1 (diberi ekstrak 100 mg/kgBB), dan perlakuan 2 (diberi ekstrak 200 mg/kgBB); **Hasil:** setelah pemantauan selama 14 hari, terjadi penurunan kadar gula darah pada tikus yang diberi ekstrak dosis 100 mg/kgBB (109.17 ± 45.86 mg/dL) dan ekstrak dosis 200 mg/kgBB (79.83 ± 19.78 mg/dL) dan pada kelompok tikus yang diberi ekstrak daun salam didapati terjadi perbaikan pada jaringan pankreas; **Kesimpulan:** secara statistik dan mikroskopis, didapatkan ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB lebih efektif dalam menurunkan kadar gula darah regenerasi jaringan pankreas pada tikus Wistar.

Kata kunci: Daun salam; Histopatologi; Pankreas; Diabetes melitus

Abstract

Objective: the purpose of this study was to determine the histopathological description of the pancreas of Wistar rats with diabetes melitus model which were given bay leaf extract at various doses; **Method:** this type of research used an experimental design with a pretest – posttest randomized control group design. The samples used were 24 rats divided into 4 groups: normal control, negative control, treatment 1 (given extract 100 mg/kgBW), treatment 2 (given extract 200mg/kgBW); **Result:** after being monitored for 14 days, there was a decrease in blood sugar levels in rats given an extract dose of 100 mg/kgBW (109.17 ± 45.86 mg/dL) and extract dose of 200 mg/kgBW (79.83 ± 19.78 mg/dL) and in the group of rats which were given bay leaf extract, there was an improvement in pancreatic tissue; **Conclusion:** statistically and microscopically, it was found that bay leaf extract at a dose of 200 mg/kgBW was more effective in lowering blood sugar levels and regenerating pancreatic tissue in Wistar rats.

Keywords: Bay leaf; Histopathology; Pancreas; Diabetes melitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit dengan peningkatan kadar gula darah kronis yang disebabkan oleh kurangnya pembentukan insulin (absolut) atau tubuh tidak memakai insulin secara efektif (relatif).¹ Diabetes melitus adalah masalah kesehatan global. Berdasarkan urutan dunia, Indonesia berada di urutan keempat dengan jumlah kasus yang kian meningkat hingga diprediksi dapat mencapai 21,3 juta jiwa pada 10 tahun ke depan.² Akibat peningkatan kemakmuran, perubahan pola demografis dan pola hidup yang beresiko diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus beberapa tahun yang akan datang akan sangat meningkat.³

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⁽⁴⁾. 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.⁵

Berdasarkan penelitian Tandi et al. pada tahun 2018 dan Suputri pada tahun 2015 dapat dilakukan penilaian terhadap struktur histopatologi untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan gambaran sel-sel pada organ yang terganggu.^{5,6} Menurut penelitian Tandi et al. pada tahun 2018, pada penderita DM terdapat perubahan pada pulau Langerhans ditinjau dari histopatologi secara kuantitas adalah jumlah atau ukuran sel berkurang

sedangkan yang dinilai secara kualitas adalah nekrosis sel, atrofi sel, dan dapat juga terjadi fibrinosis.⁵

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. Penggunaan obat jangka panjang dan pemberian injeksi insulin dapat mengakibatkan bahaya dari efek samping obat dan ketidaknyamanan pasien.² Oleh karena itu, banyak pasien DM memilih obat herbal sebagai terapi alternatif ditandai dengan peningkatan jumlah penggunaannya dari 15,2% menjadi 38,3% selama tahun 2000-2006.²

Satu dari beberapa obat herbal yang umum digunakan adalah daun salam yang biasanya digunakan ibu rumah tangga sebagai bumbu masakan. Pada pemeriksaan fitokimia, di dalam daun salam terkandung flavonoid, terpenoid, tanin, dan minyak esensial.⁷ Daun salam dapat digunakan pada diabetes melitus karena dapat menghambat penyerapan glukosa di usus dan meningkatkan pengambilan glukosa di otot.⁸ Selain itu, daun salam juga dapat menurunkan glukosa dengan memudahkan eksresinya di urine akibat peningkatan kelarutan glukosa.²

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diberi ekstrak daun salam pada berbagai dosis.

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan pretest – posttest randomized control group design pada tikus putih galur Wistar jantan sebagai hewan percobaan.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada bulan Maret 2021.

Sampel 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.⁹ Penggunaan tikus putih jantan adalah karena siklus hormonalnya lebih stabil dibandingkan tikus putih betina.¹⁰

Besar sampel yang digunakan ditentukan dengan rumus *Federer* yaitu $(t-1)(r-1) \geq 15$ dan didapati jumlah sampel per kelompok adalah 6 ekor.¹¹

Beberapa alat yang diperlukan pada penelitian meliputi autoclave, lemari pengering, blender, botol maserasi, batang pengaduk, corong, rotary evaporator, waterbath, cawan porselen, spuit 1 mL, timbangan, glucometer merk Easy Touch, bak bedah, dan dissecting set.

Sedangkan bahan yang diperlukan berupa ekstrak daun salam, kertas saring, etanol 96%, kertas perkamen, sarung tangan, tikus putih galur Wistar jantan, pakan standar, air minum, aloksan tipe A7413, strip glukosa, alkohol 70%, NaCl 0,9%, formalin 10%, dan pot sampel. Daun salam segar yang digunakan pada penelitian ini didapatkan dari Marendal Kecamatan Medan Amplas. Daun salam dibersihkan dari kotoran dengan air mengalir hingga bersih dan dikeringkan dari air kemudian ditimbang. Selanjutnya daun salam dikeringkan dengan suhu 300C – 400C sampai daun kering yang ditandai dengan rapuh bila diremas. Simplisia yang mengering dijadikan serbuk menggunakan blender dan disimpan di wadah tertutup rapat dan disimpan di suhu kamar. Ekstrak daun salam dilakukan dengan cara maserasi

yaitu 500 gram serbuk simplisia daun salam dimasukan ke dalam bejana kaca dan ditambahkan 3,75 L etanol 96% kemudian ditutup dan didiamkan selama 3-5 hari terhindar dari cahaya dan sesekali diaduk. 3-5 hari setelah maserasi pertama dilakukan penyaringan dengan kertas saring kemudian ampasnya diperas. Kemudian lakukan remaserasi ampas tersebut dengan 1,25L etanol 96% sehingga diperoleh seluruh sari sebanyak 5L etanol 96% dan pindahkan ke bejana kaca tertutup dan disimpan di tempat yang terhindar dari cahaya selama 2 hari lalu saring. Ekstrak diuapkan dengan alat rotary evaporator pada suhu 40°C.¹²

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*.⁹

Tikus putih galur Wistar jantan yang telah diadaptasi selama 7 hari selanjutnya diinjeksikan aloksan 150 mg/kg BB secara intraperitoneal (2). 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. Tikus telah mengalami diabetes jika kadar gula darah > 200 mg/dL.¹³

Selanjutnya, intervensi akan dilakukan selama 14 hari pada 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok secara acak 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

Setelah intervensi, pada hari ke-7 dan ke-14, tikus kembali dipuasakan 12 jam kemudian diukur kadar gula darah dengan menggunakan glucometer merk Easy

Touch sebagai posttest setelah intervensi terapi.⁴

Darah yang digunakan diambil dari pembuluh darah kapiler tikus dengan menggantung ujung dari ekor tikus.¹⁴ Darah kemudian diteteskan pada strip glukosa yang telah dihubungkan dengan glucometer dan selanjutnya nilai kadar gula darah dapat dibaca melalui glucometer.¹⁵

Kemudian setelah penilaian kadar gula darah 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 DAN PEMBAHASAN

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.

Tabel 1. 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 pada tabel 1. 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 2. 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

Selanjutnya, dari data tabel 2. 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

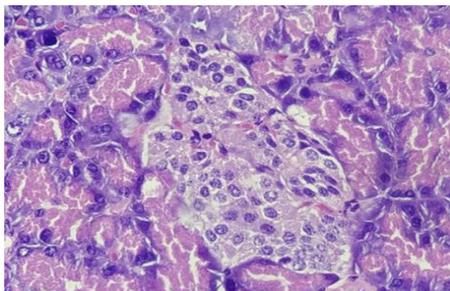
dosis 200 mg/kgBB (262.00±83.04 mg/dL) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (530.83±27.32 mg/dL), namun penurunan kadar gula darah puasa ini tidak serendah kelompok kontrol normal (81.33±2.58 mg/dL). Menariknya, setelah 14 hari perlakuan terjadi penurunan kadar gula darah puasa yang signifikan 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

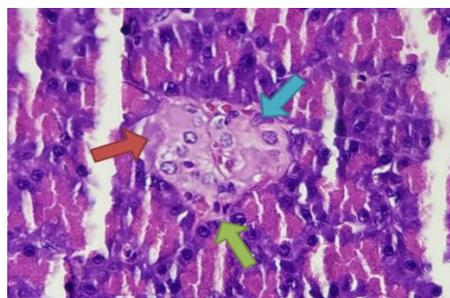
dengan dosis 200 mg/kgBB. Perbedaan ini dinilai melalui batas pulau Langerhans, jumlah sel, bentuk sel, ada atau tidaknya jaringan nekrosis dan degenerasi.

Pada keadaan normal seperti yang ditunjukkan pada gambar 1. tampak 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.



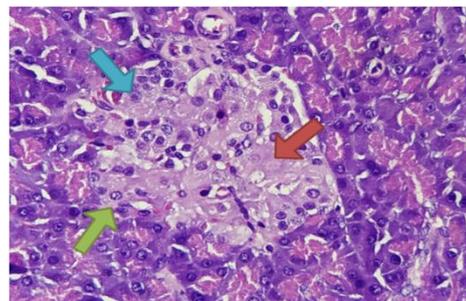
Gambar 1. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Kontrol Normal (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)

Sebaliknya, pada kelompok kontrol negatif yang ditunjukkan pada gambar 2. dimana tikus Wistar diinduksi aloksan dan tidak diberikan terapi apapun memperlihatkan 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.



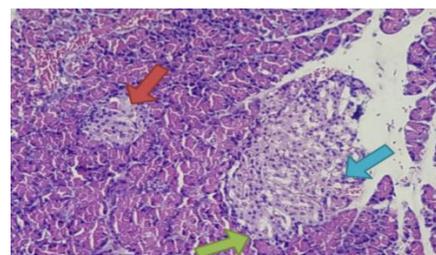
Gambar 2. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Kontrol Negatif (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)

Pada kelompok tikus dengan perlakuan 1 yang diberi ekstrak daun salam dengan dosis 100 mg/kgBB ditunjukkan pada gambar 3. tampak 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 3. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Perlakuan 1 (Pembesaran 400x, Pewarnaan HE)

Selanjutnya, pada kelompok tikus dengan perlakuan 2 yang diberi ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB, secara histopatologi yang ditunjukkan pada gambar 4. 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 4. Struktur Histopatologi Pankreas Tikus Kelompok Perlakuan 2 (Pembesaran 100x, Pewarnaan HE)

Menurut skrining fitokimia pada penelitian yang dilakukan oleh Rahman dan Setyawan pada tahun 2018, daun salam mengandung senyawa flavonoid, terpenoid, tanin dan minyak esensial.⁷ Selain itu, menurut skrining fitokimia pada penelitian yang dilakukan pada 2017 oleh Evendi diketahui daun salam mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid.¹⁶

Flavonoid juga menghambat enzim alfa glukosidase yang berperan dalam metabolisme karbohidrat.¹⁷ Flavonoid juga memiliki sifat menyerupai insulin dan meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan.¹⁸ Flavonoid dapat berperan dalam regenerasi jaringan pankreas dengan meningkatkan sekresi insulin.¹⁵

Senyawa flavonoid memiliki sifat antidiabetik dengan berperan sebagai antioksidan, menangkap radikal bebas dan menghentikan reaksi radikal bebas.

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 menghambat asupan glukosa dengan menurunkan penyerapan sari makanan akibat fungsinya sebagai pengkhalat yang menyebabkan epitel usus halus mengerut.¹⁸

Selanjutnya, daun salam juga mengandung senyawa terpenoid yang bekerja merangsang insulin dan memiliki efek menyerupai insulin.¹⁷

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.

SIMPULAN

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 .

DUKUNGAN FINANSIAL

-

UCAPAN TERIMA KASIH

-

KONFLIK KEPENTINGAN

-

DAFTAR PUSTAKA

1. Liem S, Yuliet Y, Khumaidi A. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid Dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*wight.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)(e-Journal)*. 2015;1(1):42–7.
2. Santoso P, Adrianta KA, Sugiantari NPS. Kombinasi Antidiabetes Ekstrak Buah Dewandaru (*Eugenia Uniflora* L.) dan Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *J Ilm Medicam*.

- 2018;4(1):66–70.
3. Anjani EP, Oktarlina RZ, Morfi CW. Zat Antosianin pada Ubi Jalar Ungu terhadap Diabetes Melitus. *J Major*. 2018;7(2):257–62.
 4. Tandj J, Rizky M, Mariani R, Alan F. 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. *J Sains dan Kesehat*. 2017;1(8):384–96.
 5. Tandj J, Rahmawati R, Isminarti R, Lapangoyu J. Efek Ekstrak Biji Labu Kuning Terhadap Glukosa, Kolesterol dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes. In: *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 2018. p. 144–51.
 6. Suputri NKAW. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. Universitas Airlangga; 2015.
 7. Rahman MF, Setyawan AB. Pengaruh Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) terhadap Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Wilayah Kerja PUSKESMAS Wonorejo Samarinda. 2018;
 8. Anggraini A. MANFAAT ANTIOKSIDAN DAUN SALAM TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN PENURUNAN APOPTOSIS NEURON DI HIPPOCAMPUS OTAK TIKUS YANG MENGALAMI DIABETES. *J Med Hutama*. 2020;2(01):349–55.
 9. Rizki AU, Cholid C, Amalia M. 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*). *J Profesi Med J Kedokt dan Kesehat*. 2017;10(1).
 10. Wirawan W. Uji Efektivitas Fraksi Daun Salam Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus. *J Mandala Pharmacoon Indones*. 2018;4(1).
 11. Hasanah A. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ). *Saintika Med J Ilmu Kesehat dan Kedokt Kel*. 2017;11(2):92–101.
 12. Siahaan AV, Chan A. Efektivitas Sediaan Gel dari Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centellaasiacita* L) dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L. *J Dunia Farm*. 2018;2(2):59–69.
 13. Haryoto H, Devi ES. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dan Batang Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. In: *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 2018. p. 139–43.
 14. Allo IG, Wowor PM, Awaloei H. Uji efek ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L) terhadap kadar kolesterol total tikus wistar (*Rattus norvegicus*). *eBiomedik*. 2013;1(1).
 15. Mongi R, Simbala HEI, de Queljoe E. Uji Aktivitas Penurunan Kadar Gula Darah Ekstrak Etanol Daun Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacoon*. 2019;8(2):449–56.
 16. Evendi A. Uji fitokimia dan anti bakteri ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* dan *Escherichia coli* secara in vitro. *MMLTJ (Mahakam Med Lab Technol Journal)*. 2017;2(1):1–9.
 17. Lolok N, Yuliasri WO, Abdillah FA. Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol

Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Pada Tikus Putih Dengan Metode Induksi Aloksan. *J Mandala Pharmacon Indones.* 2020;6(01):13–29.

18. Setiadi E, Peniati E, Susanti RSR. Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Life Sci.* 2020;9(2):171–85.