

Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Hitung Sel Kupffer Tikus Hiperglikemik Setelah Pemberian *Dekok* Daun Salam

(*INDONESIAN BAY LEAF DECOCTION COULD LOWER FASTING BLOOD GLUCOSE LEVEL ON HYPERGLYCEMIC RATS AND LOWER KUPFFER CELL COUNT*)

Yuliana¹, Tangking Widarsa²

¹Bagian Anatomi, ²Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat,
Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Jalan Sudirman, Denpasar, Bali
Telepon 0361-222510, Email: lee.yuliana@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang terjadi karena kegagalan pankreas untuk menghasilkan insulin, yang ditandai dengan hiperglikemia. Di dunia, sekitar 143 juta penduduk dunia menderita *diabetes mellitus*. Salah satu penyebab kematian pada diabetes adalah penyakit hepar kronis. Ada pendapat bahwa obat herbal memberikan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintesis. Salah satu tanaman herbal yang memiliki efek hipoglikemik adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*). Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efek pemberian dekok daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah, perdarahan pankreas dan ginjal, serta sel Kupffer hepar tikus Wistar yang diinduksi aloksan. Penelitian menggunakan rancangan *Control Group Design*, menggunakan 24 ekor tikus yang berusia tiga bulan. Tikus-tikus percobaan dibagi secara acak menjadi empat kelompok, yaitu kelompok kontrol, dekok daun salam dosis 0,9 g/kg bb, 1,8 g/kg bb, dan 2,7 g/kg bb. Setelah adaptasi selama seminggu dan berhasil diinduksi dengan aloksan, dilakukan pemeriksaan *pretest* kadar glukosa darah puasa. Perlakuan diberikan selama 10 hari dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah *posttest*. Tikus-tikus penelitian dikorbankan nyawanya (*euthanasia*) untuk pengambilan organ pankreas, ginjal, dan hepar. Organ-organ tersebut disiapkan secara histologi dan dipulas dengan hematoxylin eosin. Penurunan kadar glukosa darah puasa, penurunan skor tingkat perdarahan ginjal dan pankreas, serta penurunan rata-rata jumlah sel Kupffer antar kelompok dianalisis dengan uji sidik ragam. Simpulan penelitian ini adalah pemberian dekok daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik dan jumlah sel Kupffer secara bermakna, namun tidak memberikan hasil yang bermakna pada penurunan skor tingkat perdarahan pankreas dan ginjal.

Kata-kata kunci: *diabetes mellitus*, glukosa darah puasa, hitung sel Kupffer, dekok daun salam, aloksan

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic syndrome due to pancreas failure to produce insulin, therefore hyperglycemia is the hallmark of DM. There is hyperglycemia in this disease. In the world, there is around 143 million *diabetes mellitus* patients. One of the death cause in *diabetes mellitus* is chronic liver disease. Herbal medicine is thought to give less side effect than sintetic medicine. A traditional plant that has hypoglycemia property is decoction of Indonesian bay leaves. This study was aimed to study effectivity of Indonesian bay leaf decoction in decreasing blood glucose level, pancreas and liver hemorrhage scores, and Kupffer cell count on alloxan-induced Wistar rats. This Control Group Design used twenty four rats (three month old). The rats were divided randomly into four groups, i.e.: control, 1 mL of Indonesian bay leaf decoction (0.9 g/kg body weight (BW)), 2 mL of Indonesian bay leaf decoction (1.8 g/kg BW), and 3 mL of Indonesian bay leaf decoction (2.7 g/kg BW). After one week adaptation the rats were induced with alloxan, then pretest for fasting blood glucose test was examined. Treatment was given for ten days and posttest blood glucose test was done afterwards. At the end of the experiment, all rats were sacrificed to collect pancreas, kidney, and liver. Those organs were stained with hematoxylin eosin. Level of fasting blood glucose, hemorrhage score, on pancreas and kidney and Kupffer cell count were analyzed by using Anova. In conclusion, Indonesian bay leaf decoction may lower fasting blood glucose level on hyperglycemic rats as well as Kupffer cell count significantly, but it is not likely to give significant result in lowering of pancreas and kidney hemorrhage scores.

Keywords: *diabetes mellitus*, fasting blood glucose, Kupffer cell count, Indonesian bay leaf decoction, alloxan

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang kadang baru diketahui oleh penderitanya saat telah terjadi komplikasi. Ketidaktahuan ini terjadi karena sering kali penyakit terus berjalan tanpa keluhan sampai berjalan beberapa tahun. Pada *diabetes mellitus* terjadi penurunan kadar insulin ataupun resistensi insulin (Tandra, 2008). Akibatnya terjadi peningkatan glukosa dalam darah. Jika berlangsung lama, pankreas pun lama-lama menjadi rusak karena banyaknya radikal bebas yang terbentuk (Studiawan dan Santosa, 2005).

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang banyak diderita oleh penduduk Indonesia. Menurut data WHO, warga Indonesia menempati urutan ke-enam sebagai penderita diabetes terbanyak di dunia (Widowati, 2008). Ada hubungan yang signifikan antara *Non-alcoholic fatty liver disease* dengan diabetes tipe 2 dan prevalensi kedua penyakit ini meningkat pada pasien gemuk (Blendea *et al.*, 2010).

Pada *diabetes mellitus* sering terjadi komplikasi *nefropati diabetika*. Biasanya keadaan ini ditandai dengan lesi interstisial dan arterioler. Sering dengan memburuknya penyakit, maka akan terjadi perubahan struktur glomerulus. Gambaran histologi pada *nefropati diabetika* yang parah adalah penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangial, serta penebalan membran basal tubuler (Fioretto dan Mauer, 2007).

Gambaran histologi pankreas pada penderita *diabetes mellitus* adalah degenerasi sel-sel pada Pulau Langerhans, inflamasi eksokrin, serta perdarahan dan nekrosis sel. Deposisi amiloid juga sering ditemukan. Terkadang ditemukan banyak jaringan ikat fibrosa di sekitar pankreas (McGavin dan Zachary, 2007).

Pengobatan diabetes dapat dilakukan dengan mengatur pola diet, obat-obatan oral maupun injeksi. Ada pendapat bahwa obat herbal memberikan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintesis. Budaya bangsa Indonesia mewariskan kebiasaan mengkonsumsi obat tradisional untuk kesehatan. Bahan alam juga murah, banyak tersedia di masyarakat dan mudah didapatkan. Beberapa tanaman tradisional diteliti memiliki potensi antioksidan sebagai anti diabetes. Saat ini telah dikembangkan berbagai tanaman tradisional untuk penyakit demi mengurangi efek samping obat-obatan (Suryadi dan Mubarak, 2008).

Tanaman tradisional yang memiliki khasiat antidiabetes antara lain lidah buaya, brotowali, pare, dan sambiloto (Widowati, 2008). Daun salam (*Syzygium polyanthum*) juga memiliki khasiat antidiabetes, namun belum banyak diteliti. Antioksidan yang terkandung di dalam daun salam yaitu minyak atsiri, tannin, dan flavonoid (Sembiring *et al.*, 2003). Flavonoid dapat menangkap radikal hidroksi, serta memiliki khasiat anti diabetes dan antiinflamasi (Ojewole, 2005). Flavonoid dapat berperan sebagai *insulin secretagogues* atau *insulin mimetic*, mungkin melalui mekanisme pleiotropik untuk mengurangi komplikasi *diabetes mellitus* (Brahmacari, 2011).

Stres oksidatif pada penderita *diabetes mellitus* akan meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Senyawa ROS yang terbentuk akan meningkatkan ekspresi *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α) sehingga terjadi resistensi insulin. Resistensi insulin ini timbul akibat penurunan autofosforilasi reseptor insulin, penurunan *insuline-sensitive glucose transporter*, perubahan fungsi sel beta, serta meningkatkan sirkulasi asam lemak (Tiwari dan Rao, 2002). Sel Kuppfer sebagai makrofag pada hati diduga berkaitan dengan AGEs tersebut. Pada penelitian ini dipilih daun salam karena mudah didapatkan dan banyak mengandung antioksidan di dalamnya, dan sering digunakan dalam bumbu masakan sehari-hari. Penelitian mengenai efek daun salam terhadap histopatologi pankreas, ginjal, dan hepar masih belum banyak dilaporkan.

Resistensi insulin yang sering dialami oleh penderita *diabetes mellitus* berdampak pada pembentukan jaringan lemak yang baru dan meningkatkan bobot badan. Demikian pula resistensi insulin juga terjadi pada sel hepar dan otot. Penumpukan sel lemak pada hepar ini yang menyebabkan kerusakan sel hepar (Isganaitis dan Lustig, 2005).

Peningkatan asam lemak bebas bersifat toksik pada hepatosit. Mekanismenya antara lain melalui kerusakan membran sel, disfungsi mitokondria, pembentukan toksin, terjadinya stres oksidatif karena peroksidasi lipid, dan *peroxisomal beta-oxidation*. Di samping itu juga terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α yang akan menimbulkan jejas hepatoseluler. Peningkatan frekuensi spesifik polimorfisme TNF- α ditemukan pada steatohepatitis non alkoholik (Harris, 2005).

Pemberian aloksan dapat menyebabkan perubahan degenerasi pada pankreas, hepar dan

ginjal. Perubahan yang dapat diamati pada hepar adalah infiltrasi lemak di perifer serta nekrosis sel hepar (Ragavan dan Krishnakumari, 2006).

Beberapa jenis flavonoid diketahui memiliki efek hepatoproteksi. Xu *et al.*, melaporkan bahwa tanaman yang mengandung flavonoid dapat memperbaiki jejas hepar secara signifikan setelah terpapar dengan *picryl chloride*. Flavonoid juga memiliki efek antiinflamasi, terutama untuk jenis quercetin (Harborne dan Williams, 2000). Flavonoid dapat menstimulasi *uptake* glukosa di jaringan perifer, serta mengatur aktivitas dan/atau ekspresi *rate limiting enzymes* yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat. Jika flavonoid diberikan secara rutin untuk jangka panjang, maka dapat menurunkan tingkat glukosa plasma sampai dengan 60% (Brahmachari, 2011).

Menurut Widowati (2008), daun salam memiliki kemampuan sebagai astringen, yaitu dengan mempresipitasi protein mukosa usus sehingga menghambat asupan glukosa. Dengan demikian, kadar glukosa darah tidak terlalu tinggi. Tanaman lain yang memiliki fungsi serupa adalah alpukat, buncis, jagung, jambu biji, dan mahoni.

Telah diuraikan bahwa daun salam mengandung flavonoid, vitamin C dan E. Vitamin E dapat memperbaiki fungsi ginjal dan menormalkan tekanan darah. Pemberian vitamin E setiap hari selama 4 bulan mencegah pasien mengalami nefropati diabetika. Vitamin C menghambat produksi sorbitol. Sorbitol merupakan hasil sampingan metabolisme gula yang jika tertimbun akan menyebabkan neuropati dan katarak. Flavonoid dapat meningkatkan sensitivitas insulin serta mengurangi terbentuknya radikal bebas (Widowati, 2008). Penelitian ini bertujuan melihat pengaruh pemberian decoction daun salam pada tikus hiperglikemik terhadap kadar gula darah dan jumlah sel Kupffer.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan *Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, dari bulan September - Desember 2013. Sampel penelitian adalah tikus Wistar jantan usia tiga bulan

sebanyak 24 ekor dengan bobot badan 180-200 g, tidak ada cacat fisik, dan mengalami *diabetes mellitus* setelah diinduksi aloksan 120 mg/kg BB intraperitoneal.

Perlakuan Hewan Percobaan

Sebanyak 24 ekor tikus jantan diadaptasikan seminggu, diacak menjadi empat kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok decoction daun salam dengan dosis 1 mL, 2 mL, dan 3 mL. Setiap kelompok terdiri dari enam ekor tikus. Tikus diinduksi dengan aloksan 120 mg/kg BB intraperitoneal dalam saline.

Pada awal penelitian semua tikus diambil darahnya untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa *pretest*. Setelah pemeriksaan darah, tikus diberikan makan dan minum *ad libitum*. Keempat kelompok perlakuan tersebut adalah sebagai berikut kelompok I (kontrol) adalah kelompok tikus hiperglikemia. Kelompok II, III, dan IV adalah kelompok tikus hiperglikemia yang mendapat decoction daun salam dengan dosis 0,9 g/kg, 1,8 g/kg, dan 2,7 g/kg bobot badan (BB) secara oral dengan memakai sonde selama 10 hari. Pada akhir perlakuan, tikus dipuasakan selama 10 jam dan diambil darahnya untuk pemeriksaan kadar glukosa darah *posttest*. Tikus dikorbankan nyawanya untuk mengambil organ ginjal, pankreas, dan hepar untuk dibuat sediaan histology dan dilakukan pengecatan hematoxylin eosin.

Metode Pengecatan Hematoxylin Eosin

Tikus yang telah dikorbankan nyawanya, diambil ginjal, pankreas, serta hepar. Ketiga jaringan itu dipotong berbentuk dadu 5 mm untuk dibuat sediaan histologi dan dilakukan pewarnaan dengan *haematoxylin eosin*. Jaringan (ginjal, hepar, dan pankreas) dimasukkan ke dalam *tissue processor*, dengan rangkaian proses sebagai berikut: masuk ke *netral buffer formalin* 10% (dua jam, dua kali), alkohol 70% (dua jam), alkohol 95% (dua jam), alkohol 100% (dua jam, tiga kali), toluene (tiga jam, dua kali), serta paraffin (dua jam, dua kali). Jaringan diinfiltrasi dengan paraffin pada mesin *Tissue-Tek TEC*, kemudian diiris dengan ketebalan 4 μ m. Preparat diapungkan dalam akuades yang berisi perekat gelatin dan kalium dikromat pada mesin penangas air dan diambil dengan gelas objek. Preparat dikeringkan dalam inkubator dengan suhu 37-38°C selama satu malam dan diwarnai dengan prosedur *Harris Hematoxyllin Eosin* (HE).

Perdarahan pankreas dan ginjal

dikategorikan menjadi empat kelompok yaitu lokal (skor 1), multifokal (skor 2), ekstensif (skor 3), dan difus (paling berat, diberi skor 4). Pembacaan preparat hepar untuk mengetahui kecenderungan penurunan jumlah sel Kupffer per lima lapang pandang. Pemeriksaan mikroskopis memakai mikroskop binokuler (Olympus, Jepang) pembesaran 400 kali. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Patologi, Balai Besar Veteriner (BB Vet), Pegok, Denpasar, Bali. Untuk mengurangi bias, pemeriksaan dilakukan dengan cara tersamar tunggal. Analisis data dilakukan dengan sidik ragam.

Metode Pemeriksaan Glukosa

Tikus dipuasakan (tidak makan, tetapi diberi minum) selama 10 jam (semalam), kemudian diambil darahnya pada sinus orbitalis dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan Gluco M (PT. Jayamas Medika Indonesia, Indonesia). Setelah itu, tikus diberikan makan dan minum seperti biasa.

Pembuatan Dekok Daun Salam

Dekok merupakan air rebusan, dan dibuat dengan cara sebagai berikut: 60 gram daun salam direbus dengan 200 mL akuades selama kurang lebih 5-7 menit sehingga akuadesnya tersisa kurang lebih 60 sampai 70 mL. Larutan dibuat setiap hari.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapatkan hasil penurunan kadar glukosa darah yang tertinggi pada kelompok perlakuan dengan dosis dekok daun salam 1,8 g/ kgBB. Uji perbedaan antar kelompok diuji dengan uji *Post hoc* (Tamhane)

untuk mengetahui kelompok yang mempunyai rataan penurunan kadar glukosa darah berbeda. Hasilnya disajikan pada tabel berikut ini (Tabel 1).

Pada pankreas normal terlihat lobulus acini eksokrin, ductus interlobularis dan pulau Langerhans. Hal ini tidak diamati pada tikus yang diberikan aloksan (Ragavan dan Krishnakummari, 2006). Rataan skor tingkat perdarahan pankreas antar kelompok tidak berbeda bermakna (p 0,874). Rataan skor tingkat perdarahan ginjal antar kelompok setelah diberikan perlakuan tidak berbeda bermakna (p 0,591). Rataan hitung sel Kupffer antar kelompok setelah diberikan perlakuan berbeda secara bermakna (p 0,033).

Uji perbedaan antar kelompok diuji dengan uji *Post hoc* (LSD) untuk mengetahui kelompok yang mempunyai rataan hitung sel Kupffer berbeda. Hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut ini (Tabel 2).

Berdasarkan Tabel 2, rebusan 2 mL dan 3 mL memberikan efek. Rataan hitung sel Kupffer pada kelompok rebusan 3 mL lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (p < 0,05). Ini berarti antara kelompok kontrol dan rebusan 3 mL berbeda bermakna.

Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai dengan hiperglikemia karena defisiensi insulin relatif atau absolut, maupun resistensi insulin pada tingkat seluler. Pada penyakit ini terjadi komplikasi multiorgan. Selain obat-obatan antidiabetes yang umum digunakan, masyarakat ada yang menggunakan tanaman tradisional untuk diabetes. Saat ini, ada lebih dari 400 jenis tanaman yang digunakan di seluruh dunia yang menunjukkan efek hipoglikemik (Wadkar *et al.*, 2008).

Daun salam mengandung flavonoid (Sembiring *et al.*, 2003). Flavonoid merupakan

Tabel 1. Uji *post hoc* rataan penurunan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik

Kelompok	Perlakuan	Beda rataan (mg/dl)	P	CI (95%)	
				Batas bawah	Batas atas
Kontrol	Dekok 0,9 g/kgbb	- 102,8	0,001	-137,97	-67,70
	Dekok 1,8 g/kgbb	- 236,5	0,001	-326,52	-146,48
	Dekok 2,7 g/kgbb	- 155,0	0,014	-269,74	- 40,26
Dekok 0,9 g/kgBB	Dekok 1,8 g/kgbb	-133,67	0,05	-219,98	-47,35
	Dekok 2,7 g/kgbb	- 52,17	0,537	-163,03	58,70
Dekok 1,8 g/kgBB	Dekok 2,7 g/kgbb	81,50	0,233	-34,11	197,11

Tabel 2. Uji *post hoc* rata-rata hitung sel Kupffer tikus

Kelompok	Kelompok	Beda rata-rata (mg/dl)	P	CI (95%)	
				Batas bawah	Batas atas
Kontrol	Rebusan 1 mL	-0,67	0,979	- 5,33	5,2
	Rebusan 2 mL	4,57	0,086	-0,7	9,83
	Rebusan 3 mL	6,65	0,016	1,383	11,92
Rebusan 1 mL	Rebusan 2 mL	4,63	0,081	-0,63	9,9
	Rebusan 3 mL	6,72	0,015	1,45	11,98
Rebusan 2 mL	Rebusan 3 mL	2,08	0,419	3,18	7,35

Keterangan : rebusan 1 mL = dekok 0,9 g/kg bb
 rebusan 2 mL = dekok 1,8 g/kg bb
 rebusan 3 mL = dekok 2,7 g/kg bb

senyawa polifenol dengan aktivitas antioksidan melalui reduksi multipel (Duthie dan Morrice, 2012). Flavonoid dapat memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah (Engler dan Engler, 2004). Perbaikan fungsi endotel pembuluh darah diikuti dengan peningkatan faktor vasodilatasi yaitu nitrit oksida dan penghambatan sintesis vasokonstriktor seperti endotelin-1 pada sel endotel (Bahadoran *et al.*, 2013). Dengan perbaikan fungsi pembuluh darah ini, maka perdarahan dapat berkurang.

Flavonoid dapat mengaktifkan adiponektin. Pasien *diabetes mellitus* tipe 2 memiliki sedikit adiponektin dan adiponektin penting untuk meningkatkan keseimbangan insulin dan glukosa darah (Goto *et al.*, 2012). Flavonoid bersifat hipoglikemik karena dapat menghambat aktivitas glikolisis enzim *brush border*. Flavonoid dapat menstimulasi lipogenesis dan transport glukosa sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Tannin menghambat aktivitas enzim tripsin, alfa glukosidase, dan amilase (Eleazu *et al.*, 2013; Engler dan Engler, 2004). Flavonoid memiliki efek hipoglikemik melalui penurunan absorpsi karbohidrat di usus, modulasi enzim, perbaikan fungsi sel beta dan kerja insulin, stimulasi sekresi insulin, dan memiliki efek antiinflamasi (Bahadoran *et al.*, 2013).

Aloksan menimbulkan perubahan histopatologi pankreas tikus yang berupa penurunan jumlah pulau Langerhans (Ragavan dan Krishnakumari, 2006). Antioksidan flavonoid dapat mencegah kerusakan akibat stres oksidatif pada fungsi sel beta (Eleazu *et al.*, 2013). Flavonoid (jenis isoflavon, khususnya genistein) dapat meningkatkan ekspresi *cyclin D1* yang berperan penting dalam pengaturan pertumbuhan sel beta sehingga memperbaiki

proliferasi sel beta (Bahadoran *et al.*, 2013).

Morfologi ginjal normal yaitu berwarna basofil pada inti sel tubulus renalis dan asidofil pada sitoplasma (Wresdiyati *et al.*, 2011). Aloksan menimbulkan perubahan histopatologi ginjal tikus yang berupa kerusakan tubular, perdarahan *Bowman's space* karena kerusakan glomerulus, dilatasi tubulus proksimal dan distal di korteks, serta terjadinya proses inflamasi (Ragavan dan Krishnakumari, 2006). Penurunan tingkat perdarahan setelah diberikan dekok daun salam menunjukkan peningkatan kemampuan regenerasi tubulus renalis. Penurunan jumlah radikal bebas, memperbaiki kerusakan jaringan yang terjadi (Wresdiyati *et al.*, 2011).

Flavonoid berperan sebagai *scavenger* (pemerangkap) berbagai radikal bebas seperti anion superoksida maupun peroksida. Flavonoid dapat menstabilkan membran dengan cara menurunkan fluiditas membran (Engler dan Engler, 2004). Flavonoid yang dipartisi ke dalam membran inti yang bersifat hidrofobik, akan menyebabkan penurunan kelarutan lemak yang nyata pada membran tersebut. Jenis flavonoid tertentu, terutama *quercetin*, memiliki aktivitas hepatoproteksi dan dapat memperbaiki sel-sel hepar yang mengalami jejas (Harborne dan William, 2000). Efek hepatoproteksi flavonoid kemungkinan terjadi karena kemampuannya mengikat radikal bebas dan menghambat peroksidasi lipid (Cheng *et al.*, 2013). Kandungan flavonoid diteliti dapat menurunkan kadar transaminasi hepar dan menurunkan malformasi hepar jika diberikan pada tikus yang mengalami kerusakan hepar karena diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) (Radulovic *et al.*, 2012). Flavonoid dapat menghambat peroksidasi mikrosom hepar pada tikus yang mengalami

defisiensi vitamin E, sehingga dikatakan memiliki aktivitas menyerupai vitamin E (Duthie dan Morrice, 2012).

Gambaran histopatologi hepar pada keadaan normal adalah terlihatnya sinusoid hepatosit disertai vena sentralis dan *portal tract* yang tersusun konsentris. *Portal tract* terdiri dari *portal triad* yang meliputi arteri hepatica, vena porta, dan saluran empedu. Namun, pada tikus diabetes menunjukkan perubahan susunan sel di sekitar vena sentralis, infiltrasi lemak periportal, serta nekrosis fokal hepatosit (Ragavan dan Krishnakumari, 2006).

Flavonoid dapat menghambat transkripsi sitokin, mekanismenya mungkin melalui penurunan *reactive oxygen species* intraseluler. Flavonoid akan menurunkan sitokin pro inflamasi yaitu interleukin-1 (Engler dan Engler, 2004). Dengan demikian, flavonoid dapat menurunkan rata-rata jumlah sel Kupffer.

Isolasi dan identifikasi senyawa aktif tanaman serta dosis yang distandarisasi berperan penting untuk meningkatkan aktivitas hipoglikemik tanaman herbal (Wadkar *et al.*, 2008).

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian dekok daun salam menurunkan kadar glukosa darah puasa dan hitung sel Kupffer tikus-tikus hiperglikemik .

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih mendalam mengenai efek dekok daun salam terhadap pemeriksaan imunohistokimia, maupun marker yang lainnya seperti efek terhadap perbaikan sel beta, *homeostatic model assessment beta cell function* (HOMA B), dan *homeostatic model assessment insulin resistance* (HOMA IR) sebagai petanda disfungsi sel beta dan resistensi insulin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada Unit Litbang FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar yang telah membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. 2013. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 12(43): 1-9.
- Brahmacari G. 2011. Bio-flavonoid with promising anti-dabetic potentials: A critical survey. Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry 187-212.
- Cheng N, Ren N, Gao H, Lei X, Zheng J, Cao W. 2013. Antioxidant and hepatoprotective effects of Schisandra chinensis pollen extract on CCl4-induced acute liver damage in rats. *Food Chem Toxicol* 55:234-40.
- Duthie G, Morrice P. 2012. Antioxidant Capacity of Flavonoids in Hepatic Microsomes is not reflected by Antioxidant effects in vivo. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 10:1-6.
- Engler MB, Engler MM. 2004. The vasculoprotective effects of flavonoid-rich cocoa and chocolate. *Nutrition Research* 24: 695-706.
- Fioretto P, Mauer M. 2007. Histopathology of Diabetic Neuropathy. *Semin Nephrol* 27(2): 195-207.
- Goto T, Teraminami A, Lee JY, Ohshima Y, Konfigurasi, Funakoshi Konfigurasi, Kim YI, Hirai S, Uemura T. 2012. Tiliroside, a glycosidic flavonoid, ameliorates obesity-induced metabolic disorders via activation of adiponectin signaling followed by enhancement of fatty acid oxidation in liver and skeletal muscle in obese-diabetic rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 3(27): 768-776.
- Harris AH. 2005. Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 23(3): 115-119.
- Isganaitis E, Lustig RH. 2005. Fast Food, Central Nervous System Insulin Resistance and Obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25(12): 2451-2462.

- McGavin MD, Zachary JF. 2007. *Pathologic Basic of Veterinary Disease*. 4th ed. Missouri: Mosby Elsevier. Pp. 734-736.
- Ojewole, J.A.O. 2005. Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiabetic effects of *Bryophyllum pinnatum* (Crassulaceae) leaf aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology* 99(1): 13-19.
- Radulovic NS, Stojkovic MB, Mitic SS, Randjelovic PJ, Ilic IR, Stojanovic NM, Stojanovic-Radiæ ZZ. 2012. Exploitation of the antioxidant potential of *Geranium macrorrhizum* (Geraniaceae): hepatoprotective and antimicrobial activities. *Nat Prod Commun*. 12: 1609-1614.
- Ragavan B, Krishnakumari S. 2006. Effect of *T.Arjuna* Stem Bark Extract on Histopathology of Liver, Kidney, and Pancreas of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Afr J Biomed Res* 9: 189-197.
- Sembiring BS, Winarti C, Barimbing B. 2003. Identifikasi komponen kimia minyak daun salam (*Eugenia polyantha*) dari Sukabumi dan Bogor. Balai Tanaman Rempah dan Obat. *Buletin TRO* 14(2): 9-16.
- Studiawan H, Santosa MH. 2005. Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun *Eugenia polyantha* pada mencit yang diinduksi Aloksan. *Media Kedokteran Hewan*. 21(5): 2-8.
- Tandra H. 2008. *Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. Hal 30-34.
- Tiwari AK, Rao JM. 2002. *Diabetes mellitus* and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospect. *Current Science* 83(1): 30-38.
- Wadkar KA, Magdum CS, Patil SS, Naikwade NS. 2008. Anti-diabetic potential and Indian Medicinal Plants. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* 2(1): 45-50.
- Widowati W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kedokteran Maranatha* 7(2): 193-202.
- Wresdiyati T, Hartono AB, Astawan M. 2011. Tepung Rumput Laut (*Eucheuma Cottonii*) Meningkatkan Level Superoksida Dismutase (SOD) Ginjal Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Veteriner* 12(2): 126-135.