

Efektivitas ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt) terhadap histopatologi hati pada tikus hiperglikemia

Effectiveness of nutmeg (Myristica fragrans Houtt) flesh extract on liver histopathology in hyperglycemic rats

SAGO: Gizi dan Kesehatan
2024, Vol. 5(3b) 881-888
© The Author(s) 2024



DOI: <http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3b.1927>
<https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes>



Poltekkes Kemenkes Aceh

Amran Nur^{1*}, Safitri Hasda Nur², Nur Asma S. Somadayo³, Muhammad Fakhur Rajih⁴

Abstract

Background: Hyperglycemia can occur due to insulin resistance, which affects the metabolism of lipids, carbohydrates, proteins, and fatty acids in the liver, which will ultimately cause cirrhosis, steatohepatitis, liver cancer, and other liver disorders.

Objectives: To determine the effect of administering nutmeg pulp extract (*Myristica fragrans* H.) on the histopathological picture of the liver of hyperglycemic mice induced by high carbohydrate feed.

Methods: The research was carried out using an experimental method using 25 white rats (*Rattus norvegicus*) of the Wistar strain, which were divided into five groups, K- (NaCMC 1%), K+ (Metformin), P1-P3 respectively Nutmeg extract 100mg/kgBW, 200mg/kgBB, 300mg/kgBB). The entire group was given high carbohydrate feed for 30 days, then extract and Metformin for seven days. On the 36th day, the liver was removed, and histopathology preparations were made. The main research outcome parameters include initial blood sugar levels before induction (T0), final day blood sugar levels (T30), blood sugar levels on days 1, 3, 5, and 7 after sample administration, liver weight, and liver severity score. The data obtained were analyzed using Oneway-Anova with a significance of 0.05, and LSD as a further test

Results: The K+, P1, and P3 groups showed a significant reduction in sugar compared to the control group ($p < 0.05$), but all groups did not show an improvement in liver histopathology with damage scores in the mild to severe damage category.

Conclusion: Nutmeg pulp extract at doses of 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, and 300mg/kgBB showed effectiveness in reducing blood sugar in hyperglycemic white mice but could not show optimal improvement in liver cell damage.

Keywords:

Diabetes mellitus, Histopatologi, Liver, *Myristica fragrans*, Nutmeg Flesh.

Abstrak

Latar Belakang: Hiperglikemik dapat terjadi karena resistensi insulin sehingga akan berpengaruh pada metabolisme lipid, karbohidrat, protein, dan asam lemak di hati, sehingga pada akhirnya akan menyebabkan sirosis, steatohepatitis, kanker hati serta gangguan hati yang lain.

Tujuan: untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans* H.) pada gambaran histopatologi hati tikus hiperglikemik yang telah diinduksi dengan pakan tinggi karbohidrat.

Metode: Penelitian dilakukan dengan metode eksperimental menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang dibagi kedalam lima kelompok, K- (NaCMC 1%), K+ (Metformin), P1-P3 berturut-turut Ekstrak daging pala 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, 300mg/kgBB). seluruh kelompok diberikan pakan tinggi karbohidrat selama 30 hari, kemudian pemberian ekstrak dan Metformin selama 7 hari. Pada hari ke-36 dilakukan pengambilan organ hati dan pembuatan preparat histopatologi. Parameter utama hasil penelitian meliputi kadar gula darah awal sebelum induksi (T0), kadar gula darah hari akhir (T30), kadar gula darah pada hari ke-1, 3, 5 dan 7 setelah pemberian sampel, bobot organ hati serta skor keparahan organ hati. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan Oneway-Anova dengan signifikansi 0,05, dan LSD sebagai uji lanjutan.

Hasil: Kelompok K+, P1 dan P3 menunjukkan penurunan gula secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$), namun semua kelompok tidak menunjukkan perbaikan pada gambaran histopatologi hati dengan skor kerusakan berada pada kategori kerusakan ringan hingga kerusakan berat.

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate, Indonesia. E-mail: amran.nur@unkhair.ac.id

² Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate, Indonesia.

³ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate, Indonesia.

⁴ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate, Indonesia.

Penulis Koresponding:

Amran Nur: Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate, Indonesia. E-mail: amran.nur@unkhair.ac.id

Kesimpulan: Ekstrak daging buah pala dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB dan 300mg/kgBB menunjukkan efektivitas pada penurunan gula darah tikus putih hiperglikemik, namun belum mampu menunjukkan perbaikan yang optimal pada kerusakan sel hati.

Kata Kunci

Daging Pala, Diabetes melitus, Hati, Histopatologi, *M. Fragrans*

Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik yang disebabkan karena tingginya kadar gula darah dalam tubuh. Berdasarkan data dari IDF (*International Diabetes Federation*), Indonesia berada pada urutan ke-5 dengan penderita diabetes terbanyak dengan 19.5 juta penderita di tahun 2021 dan diprediksi akan menjadi 28.6 juta pada 2045 (*International Diabetes Federation*, 2021; Kumar et al., 2024). Peningkatan jumlah penderita diabetes setiap tahun dapat disebabkan karena pola hidup dan kebiasaan masyarakat dalam mengkonsumsi makanan tinggi gula serta kurangnya aktivitas fisik (Galicía-García et al., 2020a; Murtiningsih et al., 2021).

Umumnya kondisi diabetes disebabkan karena kerja insulin dalam proses metabolisme glukosa ke dalam sel yang tidak sempurna sehingga kadar gula darah tetap tinggi, sehingga sistem organ dalam tubuh tidak memperoleh asupan glukosa untuk diubah menjadi energi, hal ini tentunya juga memicu perubahan metabolisme asam lemak di organ hati dan pada akhirnya dapat menyebabkan kondisi klinik yang dikenal sebagai penyakit hati berlemak nonalcohol (NAFLD) (Galicía-García et al., 2020b; Lestari et al., 2021).

Pemberian obat antidiabetes oral merupakan salah satu terapi farmakologi penyakit diabetes, namun penggunaan obat antidiabetes jangka panjang dapat menimbulkan efek samping dan membutuhkan biaya yang cukup mahal. Sehingga pemilihan bahan alam dapat digunakan sebagai alternatif terapi untuk diabetes mellitus (Galicía-García et al., 2020b; Murtiningsih et al., 2021; Pasaribu et al., 2023). Tanaman Pala (*Myristica fragrans* H.) merupakan salah satu tanaman yang berpotensi digunakan sebagai bahan obat karena mengandung banyak senyawa metabolit diantaranya alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, fenol, dan terpenoid (Abdulkadir et al., 2023; Kuete, 2017; Kumar Verma, 2021).

Namun sebagian besar Masyarakat hanya memanfaatkan biji pala sebagai bahan masakan, dan bagian daging buah berakhir menjadi limbah (Nur et al., 2022). Sehingga berdasarkan uraian

tersebut maka dilakukan penelitian untuk melihat bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daging buah pala terhadap gambaran histopatologi organ hati.

Metode

Penelitian kuantitatif menggunakan desain eksperimen telah dilakukan menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang dibagi kedalam lima kelompok, K- (NaCMC 1%), K+ (Metformin), P1-P3 berturut-turut Ekstrak daging pala 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, 300mg/kgBB).

Alat yang digunakan meliputi alat bedah (*General med*[®]), blender (*Miyako*[®]), batang pengaduk (*Rofa*[®]), corong kaca (*Pyrex*[®]), cawan porselin (*Ayubi medica*[®]), gelas kimia (*Pyrex*[®]), gelas ukur (*Pyrex*[®]), glukometer (*NESCO MultiCheck*[®] Model : N-01), kaca arloji (*Rofa*[®]), mikroskop (*Olympus*[®]), neraca analitik (*Fujitsu*[®]), sonde oral (*Obsidi medica*[®]), *object glass* (*One Lab*[®]), toples kaca, Timbangan digital (*SF-400*[®]), timbangan (*Mini scale*[®] type *MH-333*) dan water bath (*Memmert*[®]).

Bahan yang digunakan meliputi: Aquadest, daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt), etanol 70%, formalin 10%, kapas, kertas saring, larutan glukosa, metformin, Na-CMC 0,5%, NaCl 0,9% dan pewarna hematoxylin eosin. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar sebanyak 25 ekor yang terbagi kedalam lima kelompok uji, meliputi kelompok kontrol negative, kontrol positif (Metformin 500mg). ekstrak etanol daging pala dosis 100mg/kgBB, pala 200mg/kgBB dan 300mg/kgBB. Sebelum perlakuan, hewan uji diaklimatisasi selama ± 14 hari dengan kondisi suhu ruangan $25^0 \pm 2^0C$, pemberian pakan standar serta air minum.

Penyiapan sampel yaitu daging buah pala (*Myristica fragrans* H.) yang digunakan berasal dari hasil Perkebunan di wilayah Kota Ternate, Provinsi Maluku Utara. Daging pala yang diperoleh kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Ekstrak cair yang diperoleh dari proses maserasi kemudian

dipekatkan dengan *Rotary Vacum Evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

Uji aktivitas antidiabetes mellitus secara umum proses penelitian terdiri dari tiga tahap, meliputi proses induksi glukosa, pemberian ekstrak daging buah pala serta pembuatan dan pengamatan histologi organ hati. Proses induksi glukosa dilakukan selama 30 hari menggunakan pakan tinggi karbohidrat (nasi putih), pengukuran gula darah dilakukan pada hari pertama sebelum induksi dan hari ke-30 setelah induksi. Data yang diperoleh kemudian dicatat sebagai kadar gula darah awal dan akhir. Setelah memastikan semua hewan uji mengalami peningkatan gula darah, maka dilanjutkan dengan pemberian ekstrak uji dan obat pembanding selama 7 hari pasca induksi, gula darah dan bobot badan hewan uji dicatat pada hari ke-1, 3, 5 dan 7. Bobot organ yang diperoleh kemudian disubstitusi kedalam persamaan berikut:

$$\text{Bobot organ relatif (\%)} = \frac{\text{Bobot organ (gram)}}{\text{Berat badan hewan uji (gram)}} \times 100\%$$

Pada hari ke-8 seluruh hewan uji dikorbankan untuk pengambilan organ hati dan dilanjutkan ke proses pembuatan preparate histologi. Prosedur yang digunakan dalam penelitian telah memperoleh izin etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Khairun (Nomor: 014/KEPH/PH/2024). Pengamatan histologi dan preparate organ hati yang diperoleh kemudian diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Proses pengambilan data meliputi perlemakan hati dan nekrosis hati dimana organ hati diperiksa pada tiga lokasi yang berbeda pada tiap preparate. Di setiap lokasi yang berbeda akan diamati 20 sel secara acak dan dinilai skor tiap sel hati dengan menggunakan model skor Manja Roenigk (lihat tabel 1).

Tabel 1. Model skor histopatologi *Manja*

Kategori	Skor
Sel Normal	1
Degenarasi Parenkimatosia	2
Degenarasi Hidropik	3
Nekrosis	4

Selanjutnya akan dilakukan penghitungan dengan metode penjumlah sel normal (A), sel degenerasi parenkim (B), degenerasi hidropik (C) dan sel nekrosis (D) pada setiap lapang. Skor Manja Roenigk didapatkan dengan cara $(Ax1) + (Bx2) + (Cx3) + (Dx4)$, selanjutnya hasil penjumlahan tersebut dibagi dengan

cara penambahan $(A+B+C+D)$. Setelah diperoleh hasil rata-rata pada suatu kelompok perlakuan maka dari nilai rata-rata pada tiap lapang pandang dibagikan dengan jumlah sampel pada tiap perlakuan (Dave et al., 2019). Kemudian diberi keterangan berdasarkan skoring kerusakan dengan rata-rata skor <1 =normal, rata-rata skor 1 sampai <2 = kerusakan ringan, rata-rata skor 2 sampai <3 = kerusakan sedang, rata-rata skor >3 = kerusakan berat (Madihah, 2017).

Data dianalisa secara statistik menggunakan metode oneway anova (analisa varians satu arah) dengan program SPSS dengan taraf kepercayaan 95% atau $p=0,05$. Data yang diperoleh dilanjutkan dengan uji LSD

Hasil

Proses induksi pakan tinggi karbohidrat dilakukan selama 30 hari, Hasil pengukuran gula darah awal (T0) dan akhir (T30) dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata gula darah (mg/dL) hewan uji sebelum pemberian ekstrak

Kelompok	Rata-rata gula darah Praperlakuan (mg/dL)	
	T0	T30
K-	93.50	117.75
K+	122.0	104.75
P1	77.75	142.75
P2	98.75	103.25
P3	78.75	83.50

Tabel 3. Rata-rata kadar gula darah (mg/dL) hewan uji selama pemberian ekstrak

Kelompok	Rata-rata kadar gula darah (mg/dL)			
	T1	T3	T5	T7
K-	100.5	126.0	120.5	148.5
K+	108.5	121.0	111.5	120.0*
P1	91.50	114.0	112.5	104.0*
P2	124.5*	120.5	127.0	135.0
P3	78.50*	96.50*	115.0	115.5*

Setelah proses induksi, kemudian dilanjutkan dengan proses pemberian ekstrak daging buah pala pada tiga tingkat dosis serta pemberian metformin 500mg sebagai pembanding selama 7 hari, hasil pengukuran gula darah dapat dilihat pada tabel 3. Pada hari ke-8 setelah induksi dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ hati, sebelum diawetkan, organ hati terlebih dahulu ditimbang untuk menentukan bobot organ relatif, hasil terdapat pada tabel 4.

Tabel 4. Rata-rata bobot organ hati tikus setelah pemberian ekstrak

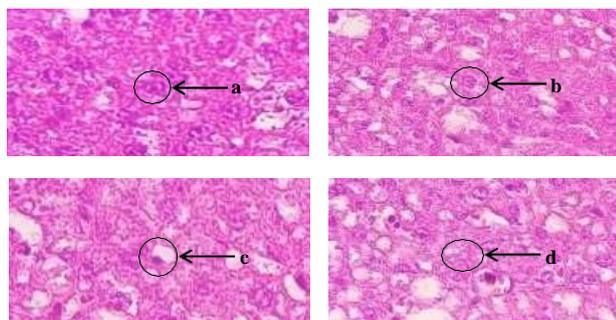
Kelompok	Bobot organ hati (gram)	Bobot relatif (%)
K-	8.93	3.19
K+	7.95	3.49
P1	8.08	3.79
P2	8.64	3.60
P3	8.87	4.18

Preparat histologi hati kemudian diamati dengan mengikuti skoring pada tabel 1 dan Hasil penentuan skoring organ hati pada tabel 5.

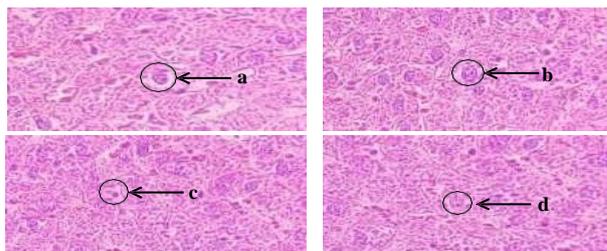
Tabel 5. Skoring histopatologi organ hati dengan metode *Manja Roenigk*

Kelompok	Data Skoring	Rata-Rata	Kategori Keparahan
K-	2.58	2.57	Kerusakan Sedang
	2.71		
	2.43		
K+	1.71	1.91	Kerusakan ringan
	2.05		
	1.95		
P1	1.51	1.81	Kerusakan ringan
	2.10		
	1.83		
P2	1.71	2.08	Kerusakan sedang
	2.21		
	2.33		
P3	2.55	2.76	Kerusakan sedang
	2.93		
	2.81		

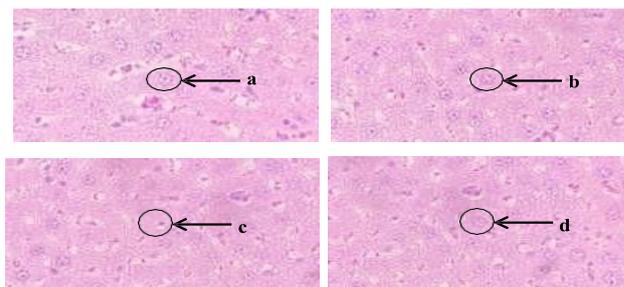
Gambar pengamatan histologi organ hati pada setiap kelompok yaitu a= sel normal, b= degenerasi parenkimatosa, c= degenerasi hidropik, dan d= nekrosis. Kesemua kelompok dapat dilihat pada beberapa gambar berikut:



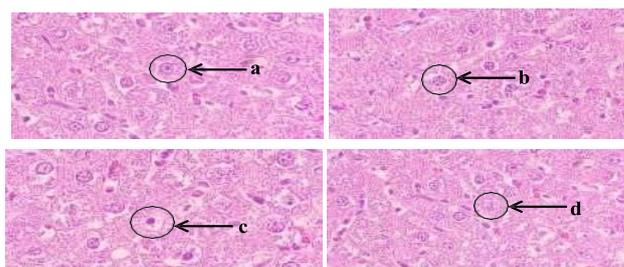
Gambar 1. Histopatologi organ hati pada kelompok kontrol negatif.



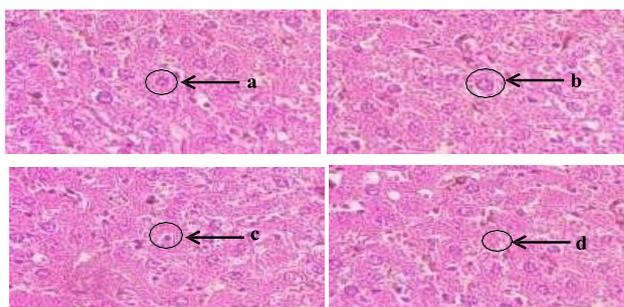
Gambar 2. Histopatologi organ hati pada kelompok kontrol negatif.



Gambar 3. Histopatologi organ hati pada kelompok ekstrak daging buah pala dosis 100mg/kgBB.



Gambar 4. Histopatologi organ hati pada kelompok ekstrak daging buah pala dosis 200mg/kgBB.



Gambar 5. Histopatologi organ hati pada kelompok ekstrak daging buah pala dosis 200mg/kgBB.

Pembahasan

Sebelum proses ekstraksi, terlebih dahulu daging pala dipisahkan dari bagian biji dan biji kemudian dirajang, dikeringkan dan dihaluskan hingga menjadi simplisia. Proses ekstraksi diawali dengan menyiapkan 500g simplisia kemudian dimaserasi menggunakan etanol 70% sebanyak tiga kali. Ekstrak cair yang telah diperoleh kemudian

dipekatkan menggunakan rotavapor. Berdasarkan hasil perhitungan rendemen diperoleh 10.53%. Hasil yang diperoleh sesuai dengan Farmakope Herbal Indonesia (2017) dimana Semakin besar nilai rendemen menunjukkan nilai ekstrak yang dihasilkan semakin banyak. Syarat rendemen ekstrak kental yaitu nilainya tidak kurang dari 10% (Kemenkes Republik Indonesia, 2017).

Pada penelitian ini menggunakan Metformin 500mg sebagai pembanding (Kontrol positif), hal ini karena metformin merupakan lini pertama dalam pengobatan diabetes mellitus. Metformin merupakan antidiabetes oral golongan biguanid yang mekanismenya mengurangi produksi glukosa di hati (Foretz et al., 2023; Rena et al., 2017; Tammuan et al., 2023). Setelah proses aklimatisasi hewan uji, maka dilanjutkan dengan proses induksi untuk membentuk model hewan hiperglikemik dengan pakan tinggi karbohidrat. Pakan yang digunakan adalah nasi putih sebanyak 14 gram yang setara dengan 200 gram nasi putih pada orang dewasa Dimana nilai ini setara dengan 55.8 gram (89%) karbohidrat yang mengandung 100 gram gula (Fatsecret, 2021). Proses induksi dilakukan selama 30 hari.

Berdasarkan hasil yang diperoleh (lihat tabel 2) semua kelompok uji menunjukkan peningkatan gula darah dari hari pertama hingga hari ke-30, sehingga dapat disimpulkan bahwa telah terbentuk model hewan hiperglikemik. Penelitian kemudian dilanjutkan ke tahap pemberian sampel (ekstrak dan pembanding) berdasarkan kelompok uji. Pemberian sampel selama 7 hari, hasil gula darah pada hari ke-1, 3, 5 dan 7 kemudian dicatat sebagai parameter utama.

Berdasarkan hasil pengukuran gula darah (lihat tabel 3) pada hari pertama setelah pemberian sampel, tidak semua kelompok uji mengalami penurunan gula darah dibandingkan hari sebelumnya, kelompok K-, P1 dan P3 menunjukkan penurunan gula darah dan K+ dan P2 menunjukkan peningkatan gula darah, meskipun peningkatan yang ditunjukkan tidak terlalu banyak. Hal ini dapat disebabkan karena kondisi hewan uji masih menyesuaikan dengan pemberian ekstrak pertama. Hasil uji statistik pada hari ke-1 menunjukkan kadar gula darah kelompok P2 dan P3 berbeda bermakna ($p < 0.05$) dibandingkan dengan kelompok K-.

Pada hari ketiga pemberian sampel, Sebagian besar kelompok uji menunjukkan peningkatan gula darah dibandingkan sebelumnya, namun berdasarkan uji statistik pada kadar gula darah hari

ke-3, kelompok P3 menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok K- pada hari ke-5 pemberian sampel, mulai terdapat penurunan gula darah namun nilai yang diperoleh belum berbeda bermakna dibandingkan kelompok lainnya. Hari ke-7 pengamatan pada semua kelompok uji tidak menunjukkan penurunan gula darah hingga mendekati kadar awal, namun nilai yang diperoleh pada kelompok K+, P1, P2 dan P3 telah memenuhi kadar normal glukosa tikus yaitu 50-135mg/dL (Annisa et al., 2021), dimana berdasarkan statistik K+, P1 dan P3 menunjukkan nilai yang berbeda bermakna ($p < 0.05$) dibandingkan dengan K-.

Parameter selanjutnya adalah bobot relatif organ hati. Dari hasil penelitian yang diperoleh pada tabel 4 menunjukkan bahwa presentase bobot hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yaitu berkisar antara 3.19%-4.18% dari bobot badan. Hasil tersebut sesuai dengan persyaratan bobot hati relatif tikus yang normal yaitu 3-5% dari bobot badan (Vdovjaková et al., 2016), sehingga dapat disimpulkan bahwa kondisi hiperglikemik tidak mempengaruhi bobot organ hati.

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada kontrol positif yang diberikan metformin seharusnya mengalami penurunan kadar gula darah karena mekanisme kerja dari metformin hampir sama dengan cara kerja senyawa flavanoid yang terdapat pada ekstrak yaitu dapat meningkatkan sensitivitas insulin diikuti dengan meningkatnya hormon adiponectin serta meningkatnya aksi enzim glukokinase di hati sehingga menyebabkan penurunan kadar gula darah (Haryoto & Devi, 2018). Namun pada hasil penelitian ini, pada kelompok kontrol positif yang diberikan metformin mengalami peningkatan kadar gula darah pada hari ketujuh. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu kondisi stres sehabis makan dan peningkatan aktivitas. Dimana kondisi stres mengakibatkan gangguan pada pengontrolan kadar gula darah yang dilakukan oleh hormon sehingga tubuh akan memproduksi hormon epinefrin dan kortisol yang menyebabkan kadar gula darah meningkat secara otomatis (Saputra et al., 2018).

Selain dipengaruhi oleh faktor stres yaitu adanya faktor tingginya, adanya senyawa Miristisin yang terdapat pada daging pala diduga dapat memicu kerusakan sel pada hati. Dimana semakin tinggi dosis, maka kadar miristisin dalam ekstrak juga akan semakin meningkat. Myristicin dimetabolisme di hati oleh enzim kompleks sitokrom P450. Biotransformasi

hepatiknya menghasilkan metabolit yang tetap aktif dan mungkin bertanggung jawab atas toksisitasnya (Seneme et al., 2021). Untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak daging buah pala terhadap histopatologi pada tikus hiperglikemik maka dilakukan pengamatan dan skoring keparahan pada organ hati tikus. Hasil skor keparahan (lihat tabel 5) menunjukkan bahwa kelompok K+ dan P1 menunjukkan kerusakan organ hati kategori ringan, dan K-, P2 dan P3 menunjukkan kerusakan organ hati kategori sedang, Dimana berdasarkan pengamatan Sebagian besar ditemukan degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis.

Pada pengamatan histopatologi hati secara mikroskopis dengan menggunakan pembesaran 400x dari semua kelompok masih terdapat adanya sel normal yang memiliki inti bulat yang berada ditengah berwarna kebiruan dan sitoplasma berwarna merah muda dengan batasan sel yang terlihat jelas. Kemudian dari hasil pemeriksaan histopatologi dari semua kelompok menunjukkan adanya kerusakan pada hati yang berupa degenerasi hingga terjadinya nekrosis. Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan akibat toksin yang bersifat sementara (*reversibel*) dan sel masih dapat pulih atau normal kembali apabila paparan toksin dihentikan sel (Jannah & Budijastuti, 2022).

Pada semua kelompok terlihat adanya degenerasi parenkimatosa, dimana terjadi pembengkakan sel dan kekeruhan sitoplasma. Selain itu, degenerasi hidropik yang terlihat adanya vakuola dalam sitoplasma mengandung air dan tidak terdapat lemak yang selanjutnya menyebabkan transportasi aktif terganggu sehingga terjadi penurunan kemampuan sel memompa ion Na^+ dan akan terjadi pembengkakan sel. Hal tersebut dapat terjadi akibat peningkatan radikal bebas pada jaringan hati (Jannah & Budijastuti, 2022).

Pada parameter nekrosis yang terdapat pada semua kelompok yang terlihat warna inti sel yang lebih gelap dibandingkan inti hepatosit normal. Nekrosis merupakan kelanjutan dari degenerasi sel. Terjadinya nekrosis diawali dengan piknosis atau perubahan morfologi inti. Piknosis terjadi saat adanya senyawa aktif yang bersifat toksik dalam konsentrasi tinggi masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan kondisi ekstrim dan terjadi integritas dinding sel yang akan mengakibatkan kebengkakan dan ukuran sel menjadi kecil. Tahap terjadinya nekrosis selanjutnya terjadi kariolisis yaitu inti sel yang pecah dan inti sel akan menghilang yang disebut dengan kariolisis (Fitri et al., 2021).

Berdasarkan hasil tersebut, menandakan bahwa kadar gula darah saling berkaitan dengan tingkat kerusakan jaringan pada hati. Dimana perlakuan pada hari ketujuh, ekstrak daging buah pala dosis 100mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah dan tingkat kerusakannya sangat ringan dibandingkan dengan kelompok lain. Hal ini dikarenakan pemberian ekstrak daging buah pala dosis 100 mg/kgBB merupakan dosis perlakuan yang memberikan efek hepatoprotektif dan memiliki kandungan senyawa aktif berupa flavanoid yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat molekul radikal bebas yang sangat reaktif sehingga dapat menyembuhkan penyakit diabetes melitus dan memperbaiki kerusakan/perubahan gambaran pada histopatologi hati.

Kesimpulan

Ekstrak daging buah pala dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB dan 300mg/kgBB menunjukkan efektivitas pada penurunan gula darah tikus putih hiperglikemik, namun belum mampu menunjukkan perbaikan yang optimal pada kerusakan sel hati. Kadar total flavonoid ekstrak daun mangkakan menggunakan pelarut etil asetat lebih tinggi dibandingkan dengan pelarut etanol dan n-Hexane. Terdapat pengaruh yang signifikan antara jenis pelarut dan kadar total flavonoid.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan baik dari penulis maupun instansi yang berhubungan dengan penelitian, kepengarangan, dan publikasi pada artikel penelitian ini.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu serta mengorbankan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

Abdulkadir, W. S., Djuwarno, E. N., Ramadani Putri Papeo, D., & Marhaba, Z. (2023). Potensi ekstrak biji pala (*myristica fragrans* L) terhadap penyembuhan luka bakar pada

- mencit (*mus musculus*). *Journal Syifa Sciences And Clinical Research*, 5(1). <https://doi.org/10.37311/Jsscr.V5i1.18996>
- Dave, M., Gupta, A. K., Patel, P., & Heernath, H. (2019). Correlation between fasting blood sugar level, hba1c level and serum lipid levels in type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal Of Contemporary Medical Research [Ijcmr]*, 6(7). <https://doi.org/10.21276/Ijcmr.2019.6.7.13>
- Fatsecret. (2021, August 7). *Nilai Gizi 200 Gram Nasi Putih*. Fatsecret Platform Api.
- Fitri, H., Maliza, R., Refiani, E., Laila, A., & Widyaningrum, M. (2021). Uji toksisitas ekstrak etanol kulit buah kopi arabika (*coffea arabica* L.) dan bawang dayak (*eleutherine palmifolia* L.) dengan metode brine shrimp lethality (bslt). *Jurnal Galung Tropika*, 10(2), 138–145. <https://doi.org/10.31850/Jgt.V10i2.751>
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: Update on mechanisms of action and repurposing potential. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 19, Issue 8, Pp. 460–476). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/S41574-023-00833-4>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020a). Pathophysiology Of Type 2 Diabetes Mellitus. In *International Journal Of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 17, Pp. 1–34). Mdpi Ag. <https://doi.org/10.3390/Ijms21176275>
- Haryoto, H., & Devi, E. S. (2018). 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. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (Tm)*, 1(3), 139–143. <https://doi.org/10.32734/Tm.V1i3.279>
- International Diabetes Federation. (2021). *Idf Diabetes Atlas 10th Edition* (Vol. 10). www.diabetesatlas.org
- Jannah, D. R., & Budijastuti, W. (2022). Gambaran histopatologi toksisitas ginjal tikus jantan (*rattus norvegicus*) yang diberi sirup umbi yakon (*Smallanthus Sonchifolius*). *Lenterabio : Berkala Ilmiah Biologi*, 11(2), 238–246. <https://doi.org/10.26740/Lenterabio.V11n2.P238-246>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi li* (11th Ed., Vol. 2).
- Kuete, V. (2017). *Myristica Fragrans: A Review*. In *Medicinal Spices And Vegetables From Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious And Systemic Diseases* (Pp. 497–512). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00023-6>
- Kumar, A., Gangwar, R., Ahmad Zargar, A., Kumar, R., & Sharma, A. (2024). Prevalence Of Diabetes In India: A review of idf diabetes atlas 10th edition. *Current Diabetes Reviews*, 20(1). <https://doi.org/10.2174/1573399819666230413094200>
- Kumar Verma, N. (2021). *Myristica Fragrans (Nutmeg): A Brief Review*. <https://doi.org/10.36349/Easjpp.2021.V03i05.004>
- Lestari, Zulkarnain, & Sijid, St. A. (2021). Diabetes Melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. *Prosiding Biologi Achieving The Sustainable Development Goals With Biodiversity In Confronting Climate Change*, 237–241. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/Psb>
- Madiah, M. (2017). Uji toksisitas akut ekstrak etanol kulit buah jengkol (*archidendron pauciflorum*) terhadap tikus wistar betina. In *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia*. Masyarakat Biodiversitas Indonesia. <https://doi.org/10.13057/Psnmbi/M030107>
- Murtiningsih, M. K., Pandelaki, K., & Sedli, B. P. (2021). Gaya hidup sebagai faktor risiko diabetes melitus tipe 2. *E-Clinic*, 9(2), 328. <https://doi.org/10.35790/Ecl.V9i2.32852>
- Nur, A., Fiskia, E., & Rahman, I. (2022). Aktivitas antiinflamasi daging buah pala (*myristica fragrans houtt.*) pada tikus putih yang diinduksi karageenan. *Jfionline | Print Issn 1412-1107 | E-Issn 2355-696x*, 14(1), 10–16. <https://doi.org/10.35617/Jfionline.V14i1.87>

- Pasaribu, S. F., Chandra, P., Irwanto, R., Anggraini, C. D., & Herviana, H. (2023). Efek antidiabetes minuman gemar (germinated black rice) pada tikus model diabetes melitus. *Journal Of Pharmaceutical And Sciences*, 323–330. <https://doi.org/10.36490/Journal-Jps.Com.V6i5-Si.315>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. In *Diabetologia* (Vol. 60, Issue 9, Pp. 1577–1585). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4342-Z>
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen diabetagonik streptozotocin untuk membuat tikus putih jantan diabetes mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 116. <https://doi.org/10.24843/Bulvet.2018.V10.I02.P02>
- Seneme, E. F., Santos, Daiane C. D., Silva, E. M. R., Franco, Y. E. M., & Longato, G. B. (2021). Pharmacological and therapeutic potential of myristicin: A Literature Review. *Molecules*, 26(5914), 1–15. <https://doi.org/10.3390/Molecules>
- Tammuan, M., Pakaya, D., Salman, M., & Liwang, M. N. I. (2023). Efek metformin terhadap gambaran histopatologi otot rangka tikus model obesitas. *Biomedika*, 103–108. <https://doi.org/10.23917/Biomedika.V15i2.3303>