

EFEK EKSTRAK DAGING BUAH PALA (*Myristica fragrans* Houtt.) TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) DIABETES

(*The Effect of Nutmeg (Myristica fragrans Houtt.) Pulp Extract on The Pancreatic Histopathology Of Diabetic White Rats (Rattus norvegicus)*)

Sri Windi Handayani, Nur Asma S. Somadayo, Ermalyanti Fiskia, Amran Nur*

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

Email: amran.nur@unkhair.ac.id

Article Info:

Received: 2024-07-15

Review: 2024-10-05

Accepted: 2024-11-22

Available Online: 2024-12-01

Keywords:

Diabetes Mellitus; Male White Rats; Nutmeg pulp extract; Pancreatic Histopathology.

Corresponding Author:

Amran Nur

Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran

Universitas Khairun

Ternate

Indonesia

email: amran.nur@unkhair.ac.id

ABSTRACT

Diabetes mellitus type II is a metabolic disorder characterized by increased blood sugar due to decreased insulin secretion by pancreatic beta cells and/or impaired insulin function (insulin resistance). The use of natural ingredients is widely used by the public as an alternative to synthetic treatments; the use of drugs derived from natural ingredients must consider safety aspects for the body, one of which is the pancreas. The purpose of this study was to evaluate the effect of nutmeg fruit flesh extract (Myristica fragrans Houtt) on the histopathology of the pancreas of white rats (Rattus norvegicus) with type II diabetes. The study was conducted using an experimental method using 25 white rats wistar strains divided into five groups: negative control (1% Na-CMC), positive control (metformin), and nutmeg flesh extract 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW. All groups were given high-carbohydrate feed for 30 days, then given extract and metformin for 7 days. On the 36th day, the pancreas was removed and histopathology preparations were made. The main parameters of the research results include initial blood sugar levels before induction (T_0), final day blood sugar levels (T_{30}), blood sugar levels on days 1, 3, 5, and 7 after sample administration, pancreas organ weight, and pancreas organ severity score. The data obtained were analyzed using Oneway-Anova with a significance of 0.05. The results of the study concluded that the dose of nutmeg fruit flesh extract that was effective in lowering blood sugar levels was at a dose of 100 mg/kgBW and did not damage the pancreas organ, while nutmeg fruit flesh extract with doses of 200 mg/kgBW and 300 mg/kgBW was able to lower blood sugar levels but did not have a protective effect on the pancreas organ.



Copyright © 2020 Journal As-Syifaa Farmasi by Faculty of Pharmacy, Muslim University. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

Published by:

Fakultas Farmasi

Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI) Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

jurnal.farmasi@umi.ac.id

ABSTRAK

Diabetes Mellitus tipe II adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Penggunaan bahan alam banyak digunakan oleh masyarakat sebagai alternatif pengganti pengobatan sintesis, penggunaan obat yang berasal dari bahan alam harus memperhatikan aspek keamanan bagi tubuh, salahsatunya adalah pada pankreas. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi efek ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) terhadap histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus novergicus*) yang mengalami diabetes tipe II. Penelitian dilakukan dengan metode eksperimental menggunakan 25 ekor tikus putih galur wistar yang dibagi kedalam lima kelompok, Kontrol Negatif (Na-CMC 1%), Kontrol Positif (Metformin), 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 Pankreas 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 pankreas serta skor keparahan organ Pankreas. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *Oneway-Anova* dengan signifikansi 0,05, Hasil penelitian disimpulkan dosis ekstrak daging buah pala yang efektif menurunkan kadar gula darah terdapat pada dosis 100 mg/kgBB dan tidak merusak organ pankreas sedangkan ekstrak daging buah pala dengan dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah namun tidak memiliki efek proteksi pada organ pankreas.

Kata kunci: Dabetes Melitus; Ekstrak Daging Buah Pala; Histopatologi Pankreas; Tikus Putih.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 terjadi akibat kombinasi gangguan produksi insulin dan resistensi insulin atau penurunan sensitivitas insulin. Sistem pankreas terus memproduksi insulin, meski terkadang kadarnya lebih tinggi dari biasanya. Namun tubuh mengembangkan kekebalan terhadap efeknya, sehingga menyebabkan kekurangan insulin.¹

International Diabetes Federation pada tahun 2021 melaporkan bahwa 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) hidup dengan diabetes di seluruh dunia.² Jumlah ini meningkat jika dibandingkan dari tahun 2013 sekitar 382 juta penduduk dunia yang menderita diabetes melitus. Selain itu, Diabetes melitus menyebabkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Diperkirakan 44% orang dewasa yang hidup dengan diabetes (240 juta orang) tidak terdiagnosis. 541 juta orang dewasa di seluruh dunia, atau 1 dari 10, mengalami gangguan toleransi glukosa, menempatkan mereka pada risiko tinggi terkena diabetes tipe 2.³

Saat ini masyarakat Indonesia banyak menggunakan obat kimia dibandingkan obat herbal/tradisional karena obat kimia bereaksi cepat dalam menurunkan gula darah. Obat kimia yang digunakan untuk mengobati diabetes antara lain sulfonilurea, meglitinida, turunan fenilalanin, biguanida, tiazolidinedion, dan penghambat α -glukosidase. Obat kimia tersebut tidak cocok digunakan dalam jangka panjang karena dapat menimbulkan penyakit lain. Oleh karena itu, pengobatan herbal menjadi salah satu pengobatan alternatif untuk mengurangi dampak negatif dari penggunaan obat-obatan kimia tersebut.⁴

Indonesia memiliki beragam jenis tanaman herbal salah satunya yaitu buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.). Buah pala, telah dikenal sejak lama karena memiliki nilai ekonomi yang tinggi⁵. Pala terdiri dari daging buah, biji, dan bunga pala. Biji dan bunga pala merupakan produk utama pala yang dimanfaatkan sebagai bumbu, sedangkan daging buah pala merupakan limbah yang

dapat memberikan dampak negatif terhadap kesehatan lingkungan jika tidak diolah dengan baik. Buah pala dapat menunjukkan beberapa aktivitas yaitu hepatoprotektif, antitrombotik, antidiabetik, antioksidan, hipolipidemia, hipoglisemik, sitotoksik, antiaterosklerotik, dan antiinflamasi⁶. Sehingga dapat di manfaatkan sebagai terapi menurunkan kadar glukosa darah dengan mencegah terjadinya apoptosis akibat reaksi oksidatif^{7,8}. Efek tersebut diperoleh Komponen aktif dari golongan polifenol ini dapat mengontrol gula darah dan mencegah komplikasi diabetes.^{1,4}

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk memahami efektivitas ekstrak daging buah pala terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang hiperglikemia.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan alat bedah (*General Med*), batang pengaduk, blender (*miako*), cawan porselin, corong kaca (*Pyrex*[®]), gelas kimia (*Pyrex*[®]), gelas ukur (*Pyrex*[®]), glucetest (*Nesco*[®]), Mikroskop 400x (*Olympus*[®]), neraca analitik (*Fujitsu*[®]) objek gelas (*one lab*), penagas air, sendok tanduk, sonde oral, timbangan digital (*SF-400*[®]), toples kaca, dan water bath (*Memmert*[®]).

Bahan yang digunakan aquadest, daging buah pala, etanol 70%, formalin, kertas saring, metformin, Na-CMC 0,5%, NaCl, pewarnaan (Hematoksilin Eosin), HE tikus jantan wistar dan pakan.

Pembuatan Ekstrak Daging Buah Pala

Daging buah pala yang telah kering diblender hingga menjadi serbuk, kemudian ditimbang sebanyak 1 kg simplisia, dimasukkan ke dalam toples, kemudian dilakukan ekstraksi

dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Pada saat proses meserasi sampel direndam dengan etanol 70% sebanyak 2 liter dalam suhu ruang selama 3 x 24 jam sambil sesekali di aduk. Ekstrak yang diperoleh kemudian diuapkan dengan menggunakan water bath hingga mengental. Ekstrak kental yang dihasilkan dimasukkan ke dalam vial / cawan porselin dan ditimbang bobot ekstrak untuk mendapatkan nilai persen rendemen⁹

Penyiapan Hewan Uji

Dalam penelitian ini, tikus putih jantan galur wistar digunakan sebagai hewan uji. Tikus-tikus dengan bobot antara 180-200 gram dipilih secara acak dan dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari tiga kelompok uji dan dua kelompok pembanding. Tikus diaklimatisasikan selama tujuh hari untuk membiasakan diri dengan kondisi laboratorium. Tikus diberikan pakan beras jagung dan air minum selama masa aklimatisasi.¹⁰ Pada kelompok I, tikus diberikan larutan Na-CMC 0,5% secara peroral satu kali sehari sebagai kontrol negatif. Kelompok II menerima metformin dengan dosis 45 mg/kg berat badan secara peroral satu kali sehari sebagai kontrol positif, sementara kelompok III, IV, dan V diberikan ekstrak dengan dosis berturut-turut 100 mg/kg, 200 mg/kg, dan 300 mg/kg berat badan, yang juga diberikan secara peroral satu kali sehari.

Pembedahan dan Penimbangan Organ Pankreas

Setelah leher hewan uji dislokasi, tikus yang telah mati diletakkan di atas papan fiksasi dengan perut diatas. Untuk melihat bagian organ dalam perut tikus, pembedahan dilakukan secara menyilang. Kemudian organ pankreas tikus diambil, ditimbang, dan

disimpan dalam wadah yang berisi formalin 10%.¹¹⁻¹³

Pembuatan Preparat dan Pewarnaan Histologi

Prosedur pembuatan sampel histopatologi pankreas meliputi nekropsi, isolasi sampel, fiksasi, dehidrasi, pembersihan, penanaman, pemotongan jaringan, pewarnaan, dan pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya. Pankreas diisolasi dan dimurnikan menggunakan larutan garam 0,9% selama tiga puluh menit. Selanjutnya, organ direndam dalam larutan BNF 10% selama minimal dua puluh empat jam untuk memastikan fiksasi. Selanjutnya pankreas dibedah menjadi potongan-potongan kecil berukuran 10 mm x 10 mm x 3 mm dan kemudian ditempatkan pada kaset jaringan. Selanjutnya sampel mengalami dehidrasi dalam rangkaian larutan alkohol dengan

konsentrasi berbeda (70%, 80%, 90%, dan 95%) dengan durasi satu jam. Setelah proses dehidrasi, sampel direndam dalam alkohol 100% selama satu jam dan diulangi perendaman sebanyak dua kali. Selanjutnya, bahan pembersih xylol digunakan dua kali, masing-masing dalam larutan berbeda, selama satu jam. Untuk melakukan infiltrasi parafin, spesimen direndam dalam tiga larutan parafin cair yang berbeda, diberi label I, II, dan III, dengan durasi satu jam. Proses ini berlangsung di dalam oven yang diatur pada suhu 600 derajat celcius.¹⁴

Pengamatan Preparat Histologi

Pengamatannya dengan melihat gambaran histopatologi hati tikus jantan galur wistar melalui mikroskop dengan pembesaran 400x dengan mengamati sel normal, degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, nekrosis.^{13,15}

HASIL DAN PEMBAHASAN

Table 1. Hasil Rendemen Eksrak kental 70% Daging Buah Pala

Berat Simplisia	Berat Ekstrak	Rendemen (%)	keterangan
500 g	52,66 g	10,53%	Tidak kurang dari 10%

Hasil ekstrak kental daging buah pala sebanyak 500 gram menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% memperoleh sebanyak 52,66 gram. Hasil yang didapatkan pada tabel 1. menunjukkan nilai rendemen ekstrak diperoleh yaitu 10,53%, maka hal ini memenuhi syarat rendemen ekstrak kental yaitu nilai tidak kurang dari 10%.¹⁶

Berdasarkan hasil pada tabel 2 diatas bahwa bobot organ pankreas memiliki rata-rata bobot organ yang berbeda di setiap kelompok pada kelompok kontrol negatif bobot organ 1,27, kontrol positif 1,1, sedangkan pada bahan uji EDBP 100 mg/kgBB 1.1, EDBP 200

mg/kgBB 0,93 dan EDBP 300 mg/kgBB 1,16, hal diduga karena ada kandung senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daging buah pala yang mampu menangkap radikal bebas sehingga menyebabkan peningkatan bobot organ.

Dari hasil penelitian yang diperoleh pada tabel 3 diatas, menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh pada saat pra-perlakuan setelah diinduksi terjadi peningkatan pada semua kelompok. Berdasarkan dari hasil penelitian pada tabel 3 pada rata-rata kadar gula darah awal dan setelah diinduksi kadar gula darah memiliki hasil yang berbeda. Kelompok kontrol positif menunjukkan

peningkatan kadar gula darah, sedangkan kelompok kontrol negatif menunjukkan penurunan yang signifikan. Pada kelompok EDBP 1, kadar gula darah tikus turun, kelompok EDBP 2 menunjukkan peningkatan kadar gula darah, dan kelompok EDBP 3 menunjukkan peningkatan kadar gula darah. Hasil menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang menerima ekstrak daging buah pala dalam tiga dosis berbeda menunjukkan penurunan kadar gula darah; namun, dosis 100 mg/kgBB, yang efektif dari ketiga dosis, menunjukkan penurunan kadar gula darah yang sebanding dengan kelompok kontrol

positif. Ini karena metabolit sekunder yaitu flavonoid memiliki efek yang sama dengan obat hipoglikemik oral golongan biguanida, metformin. Metformin menghambat glukoneogenesis hepatic dengan meningkatkan jumlah fruktosa dalam hepatosit, yang memungkinkan fruktosa masuk ke dalam sel tanpa bantuan insulin. Namun, kadar gula darah meningkat pada dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB karena kejenuhan reseptor, yang mengakibatkan penurunan efek terapi obat pada dosis maksimum karena proses partial agonis.¹⁷

Table 2. Rata-rata Bobot Organ Pankreas

Kelompok	Rerata Bobot Organ Pankreas
K-	1.27
K+	1.1
EDBP 1	1.1
EDBP 2	0.93
EDBP 3	1.16

Keterangan: (K-): Kontrol negatif (Na-CMC); (K+): Kontrol positif (Metformin); (EDBP 1): Ekstrak Daging Buah Pala 100 mg/kgBB; (EDBP 2): Ekstrak Daging Buah Pala 200 mg/kgBB; (EDBP 3): Ekstrak Daging Buah Pala 300 mg/kgBB.

Tabel 3. Rata-rata Kadar Gula Darah Tikus Putih

Kelompok	Pra-Perlakuan		Perlakuan			
	GD awal	GD setelah induksi	Hari-1	Hari-3	Hari-5	Hari-7
K-	93.50	117.75	100.50	126.00	120.50	148.50
K+	122.00	104.75	108.50	121.00	111.50	120.00
EDBP 1	77.75	142.75	91.50	114.00	112.50	104.00
EDBP 2	98.75	103.25	124.50	120.50	127.00	135.00
EDBP 3	78.75	85.50	78.50	96.50	115.00	115.50

Keterangan: (K-): Kontrol negatif (Na-CMC); (K+): Kontrol positif (Metformin); (EDBP 1): Ekstrak Daging Buah Pala 100 mg/kgBB; (EDBP 2): Ekstrak Daging Buah Pala 200 mg/kgBB; (EDBP 3): Ekstrak Daging Buah Pala 300 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil analisis data uji statistickparametrik anova yang diperoleh pada waktu hari ke 1 memiliki nilai signifikansinya 0,335 ($P \leq 0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan rata-rata atau tidak memiliki perbedaan yang bermakna pada penurunan kadar gula darah, pada hari ke 3 nilai signifikansinya 0.052 ($P \leq 0,05$), pada hari ke 5 nilai signifikansinya 0,738 ($P \leq 0,05$), pada hari ke 7 nilai signifikansinya 0,023 ($P \leq 0,05$), dari

hasil nilai signifikansi yang didapatkan pada hari ke 1, 3, 5 dan 7 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata atau memiliki perbedaan yang bermakna pada penurunan kadar gula darah. Dengan terlihat adanya perbedaan yang signifikan pada hari ke 3 dan hari ke 7.

Berdasarkan hasil perhitungan skoring histopatologi pankreas pada tabel 4 yang diperoleh nilai rerata pada setiap kelompok

memiliki hasil yang berbeda. Dari rata-rata tersebut pada kelompok (K-) memiliki nilai rerata hasil skoring histopatologi pankreas yang tertinggi. Pada kelompok (K+) memiliki nilai rerata 2.13. pada kelompok EDBP 1 memiliki nilai rerata hasil skoring histopatologi pankreas yang paling terendah 1.51. pada kelompok EDBP 2 dan kelompok EDBP 3

memiliki nilai yang sama dengan nilai rerata 2.35. Secara pengamatan pada kelompok EDBP 1 memiliki arti pemberian ekstrak daging buah pala dapat berpengaruh terhadap kerusakan pankreas yang diinduksi dengan larutan glukosa. Dari hasil tersebut dilanjutkan dengan pengujian statistic *One Way Anova*.

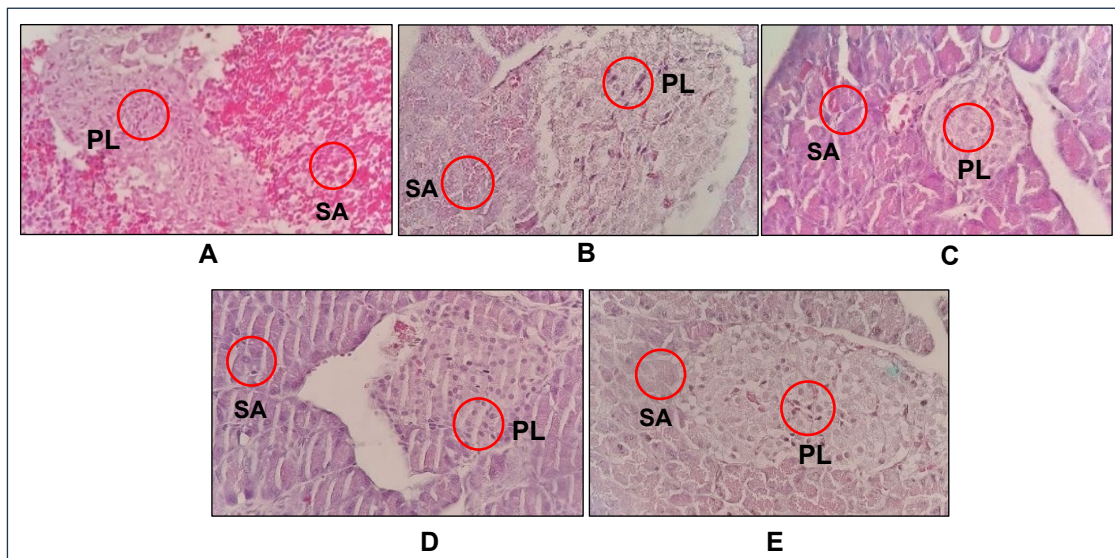
Tabel 4. Skoring Histopatologi Pankreas

Kelompok	1	2	3	Total Rerata
K-	2.45	2.73	3.02	2.73
K+	2.25	2.25	1.91	2.13
EDBP 1	1.60	1.58	1.36	1.51
EDBP 2	2.06	2.41	2.58	2.35
EDBP 3	2.40	2.46	2.20	2.35

Keterangan: (K-): Kontrol negatif (Na-CMC); (K+): Kontrol positif (Metformin); (EDBP 1): Ekstrak Daging Buah Pala 100 mg/kgBB; (EDBP 2): Ekstrak Daging Buah Pala 200 mg/kgBB; (EDBP 3): Ekstrak Daging Buah Pala 300 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil analisis data uji statistic parametrik anova yang diperoleh skoring histopatologi pankreas nilai signifikansinya <0.001 ($P \leq 0,05$), artinya

terdapat perbedaan rata-rata atau memiliki perbedaan yang bermakna pada skoring histopatologi pankreas.



Gambar 1. Histopatologi pankreas tiap kelompok (Perbesaran 400x); (A): Kontrol negatif (Na-CMC); (B): Kontrol positif (Metformin); (C): Ekstrak daging buah pala 100 mg/kgBB; (D): Ekstrak daging buah pala 200 mg/kgBB; (E): Ekstrak daging buah pala 300 mg/kgBB; (SA): Sel Asinar; (PL): Pulau Langerhans.

Adanya pulau langerhans ditunjukkan pada gambar histologi pankreas tikus kontrol negatif (K-). Pulau langerhans dan sel asinar masih dapat dikenali, tetapi ukurannya lebih

kecil daripada pada kontrol positif (K+). Ini disebabkan oleh pemberian indeks yang mengandung larutan glukosa, yang menyebabkan tikus mengalami hiperglikemia.

Hasil histopatologi kelompok kontrol metformin (K+) menunjukkan bahwa batas-batas antara pulau dan sel asinar tetap jelas. Kelompok (K-) memiliki pulau Langerhans yang lebih kecil. Metformin hanya mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah diperifer dan nekrosis tetap ada di histologi pankreas, menurut pengamatan histologi pankreas kelompok kontrol metformin (K+)¹⁸, ini juga sesuai dengan penelitian Sukmawati¹⁹ yang menemukan bahwa metformin menyebabkan reaksi terhadap kerja insulin dan menekan produksi glukosa darah bukan pada sel beta pankreas, sehingga tidak berdampak pada morfologi atau histopatologi pankreas. Pada hewan uji yang diberi metformin, masih terjadi nekrosis dan degenerasi sel. Hasil histopatologi pankreas dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB menunjukkan peningkatan pulau langerhans. Kelompok EDBP 2 dan EDBP 3 memiliki pulau langerhans yang lebih besar daripada EDBP 1, dan temuan ini menunjukkan bahwa kelompok ekstrak daging buah pala dengan dosis 100 mg/kgBB menunjukkan penurunan kerusakan dibandingkan dengan kelompok kontaminan. Hal tersebut menunjukkan penurunan tingkat kerusakan dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Respon yang baik dari senyawa metabolit sekunder bawang batak seperti flavonoid dan fenolik menyebabkan pulau langerhans lebih luas dan lebih lebar setelah dosis perlakuan. Senyawa flavonoid dalam ekstrak daging buah pala membantu menurunkan kadar gula darah. Senyawa ini bekerja sebagai antidiabetes dengan meregenerasi sel-sel pankreas dan meningkatkan pelepasan insulin. Selain itu, flavonoid memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah melalui mekanisme yang menghambat aktivitas enzim

α -glukosidase, yang mengakibatkan pengurangan absorpsi glukosa.¹

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dosis ekstrak daging buah pala yang efektif menurunkan kadar gula darah terdapat pada dosis 100 mg/kgBB dan tidak merusak organ pankreas, ekstrak daging buah pala dengan dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah namun tidak memiliki efek proteksi pada organ pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ulfa PM, Zakiah N. Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol Daun Pala (*Myristica fragrans* Houtt.) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan. *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*. 2021; 1(2):82–88
2. Diabetes, URL: https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwgrO4BhC2ARIsAKQ7zUnU3dogzTE5tv3qUJkmy72sOjynB428uj16_3p_ssO5lddZ-Up9hClAaijFEALw_wcB#tab=tab_1. (accessed 15 Juli 2024)
3. Tönnies T *et al.* Quantifying the Underestimation of Projected Global Diabetes Prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Res Care.*; 9(1). DOI: 10.1136/BMJDR-2021-002122
4. Wilujeng WP *et al.* Pengaruh Pemberian Infusa Albedo Semangka Terhadap Perubahan Ukuran Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus. *Biotropic : The Journal of Tropical Biology*. 2023; 7(1):41–54
5. Wenno NF. Prospek Agroindustri Pala Di Wilayah Pesisir (Suatu Studi Dalam Rangka Pemberdayaan Masyarakat Di Desa Seith Kecamatan Leihitu Kabupaten Maluku Tengah). *Piramida.*; 11(2), URL: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/piramida/article/view/23282>. (2015, accessed 15 October 2024)

6. Sapsuha Y, Hasan S, Nur A. Survivability of *Lactobacillus Plantarum* in Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt) Flesh Extract and Its Effect on the Performance of Broiler Chicken. *J Adv Vet Anim Res*. 2023; 10(1):42–50
7. Paijo ARH et al. Kemampuan Ekstrak Sekuensial Daging Buah Pala Sebagai Agen Hipoglikemik Untuk Penyerapan Glukosa. *Chemistry Progress*. 2021; 14(2):101
8. Nur A, Fiskia E, Rahman I, Sapsuha Y. Gastroprotective Activity of Nutmeg Flesh Extract (*Myristica fragrans* Houtt.) on Acetosol-Induced White Rats. *Azerbaijan Medical Journal*. 2023; 63(2):7359–7365
9. Nur A, Fajar DR, Musdalifah M. Efektivitas Pemberian Rebusan Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi*. 2018; 14(2):9–14
10. Nur A. Efek Analgetik Kombinasi Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Dan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*). *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 2018; 10(2):213–220
11. Dewi NP, Astari NKA, Tuldjanah M. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Kluwih Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Hiperkolesterolemia Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*. 2023; 19(2):204–217
12. Jannah DR, Budijastuti W. Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*. 2022; 11(2):238–246
13. Tandil J, Rahmawati, Isminarti R, Lapangoyu J. Efek Ekstrak Biji Labu Kuning Terhadap Glukosa, Kolesterol dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 2018; 1(3):144–151
14. Handini HD, Rohmah J. Efektivitas Formulasi Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Dengan Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Terhadap Hiperglikemia Serta Histopatologi Pankreas Mencit. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*. 2018; 1(2):54–67
15. Annisa T, Sitaswi AJ, Isdadiyanto S, Jannah SN. Studi Histopatologi Ren Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Diabetes Setelah Pemberian Cuka Dari Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Mer.). *Jurnal Sain Veteriner*. 2021; 39(3):256–260
16. Hermawan A. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Dengan Metode Difusi Disk (Skripsi). Surabaya: Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga. 2007
17. Anggraini MD, Kusuma EW. Uji Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Nees.) Dan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 2019; 11(1):24–29
18. Eble JA. Titration ELISA as a Method to Determine the Dissociation Constant of Receptor Ligand Interaction. *J Vis Exp*. 2018; 2018(132):57334
19. Sukmawati S, Harsita MA, Kosman R. Uji Efek Hipoglikemik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Dengan Akarbose Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Terinduksi Aloksan. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 2016; 8(2):75–82