

Effect of ethanol extract of nutmeg pulp (*Myristica fragrans* Houtt) on heart histopathology hyperglycemic wistar rats

Pengaruh Ekstrak Etanol Daging Buah Pala (*Myristica Fragrans* Houtt) Pada Histopatologi Jantung Tikus Wistar Hiperglikemik

Amran Nur ^a, Ermalyanti Fiskia ^{a*}, Muhammad Fakhrrur Rajih H.Y ^a, Muhammad Zulfian A. Disi ^a, Nita Mursin ^a.

^a Department of Pharmacy, Medical Faculty, Khairun University, Ternate, North Maluku, Indonesia.

*e-mail author: ermalyanti@unkhair.ac.id

Abstract

The heart is an organ significantly impacted by diabetes mellitus problems, as elevated free radical generation and oxidative stress from hyperglycemia activate the apoptosis and necrosis pathways in cardiac myocytes. This study aimed to ascertain the histological characteristics of the cardiac tissue in rats subjected to hyperglycemia following the administration of ethanol extract from nutmeg fruit flesh (*Myristica fragrans* Houtt). This study employed rice as a diabetes inducer in 25 rats, categorized into 5 treatment groups: group 1 received Na-CMC, group 2 received metformin, group 3 received a dosage of 100 mg/KgBW, group 4 received a dosage of 200 mg/KgBW, and group 5 received a dosage of 300 mg/KgBW. The detected data included alterations in body weight, blood glucose levels, organ mass, and cardiac histology. The data were evaluated employing the One-Way ANOVA test at a 95% confidence level ($p < 0.05$). The findings indicated that all groups treated with nutmeg fruit flesh ethanol extract exhibited a substantial enhancement in the histopathology of rat hearts compared to the negative control group 0,03 ($p < 0.05$). The administration of nutmeg fruit flesh extract can ameliorate histopathological damage to the hearts of hyperglycemic rats at doses of 100 mg/KgBW, 200 mg/KgBW, and 300 mg/KgBW, indicating that nutmeg fruit flesh may serve as a cardioprotective drug in diabetic subjects.

Keywords: Nutmeg Pulp, *Myristica fragrans*, Hyperglycemic, Histopathology, Heart.

Abstrak

Jantung merupakan organ yang terdampak besar komplikasi diabetes melitus akibat dari peningkatan produksi radikal bebas dan stress oksidatif yang dimediasi oleh hiperglikemik sehingga mengaktifasi jalur apoptosis dan nekrosis sel miosit jantung. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi pada organ jantung tikus yang mengalami hiperglikemik setelah pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt). Penelitian ini menggunakan nasi sebagai penginduksi diabetes pada 25 ekor tikus yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan (kelompok 1: Na-CMC, kelompok 2: metformin, kelompok 3: dosis 100 mg/KgBB, kelompok 4: dosis 200 mg/KgBB, dan kelompok 5: dosis 300 mg/KgBB). Parameter yang diamati meliputi perubahan bobot badan, kadar gula darah, bobot organ, dan histopatologi jantung. Data dianalisis dengan uji *One-Way ANOVA* taraf kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh kelompok perlakuan ekstrak etanol daging buah pala menunjukkan perbaikan histopatologi jantung tikus yang berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol negatif 0,03 ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak daging buah pala dapat memperbaiki kerusakan histopatologi jantung tikus hiperglikemik pada dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB, daging buah pala dapat menjadi agen kardioprotektif pada penderita diabetes.

Kata Kunci: Daging buah pala (*Myristica fragrans*), Hiperglikemik, Histopatologi, Jantung



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 10/05/2024,
Revised: 17/04/2025,
Accepted: 26/04/2025,
Available Online : 20/07/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i3.517>

Pendahuluan

Jantung adalah organ utama dari sistem kardiovaskular yang berperan dalam mendukung berbagai fungsi metabolisme tubuh. Penyakit kardiovaskular menjadi perhatian dalam masalah kesehatan nasional hingga global karena menyumbang sebesar 37% tingkat kematian tertinggi di negara-negara Asia[1]. Adapun faktor risiko penyebabnya yaitu hiperglikemia atau diabetes melitus (DM) yang dikaitkan dengan komplikasinya pada jantung [2]. Menurut IDF (2021) bahwa tiga kali lipat komplikasi DM lebih memungkinkan terjadi pada remaja yang mengalami DM tipe 2 dengan bentuk komplikasi terbanyak ditemui pada organ jantung [3,4].

Diabetes melitus dan komplikasinya tidak lepas dari perkembangan teknologi yang mempengaruhi gaya hidup meliputi kebiasaan atau pola makan masyarakat [5]. Sehingga studi merekomendasikan penatalaksanaan DM dimulai dari perubahan pola hidup dan pemilihan terapi obat yang tepat [6]. Tanaman sebagai obat herbal telah banyak digunakan dalam menangani berbagai penyakit, karena harganya terjangkau, kecil efek samping, dan mudah diperoleh. Buah pala (*Myristica fragrans*) salah satu tanaman herbal yang sering dimanfaatkan pada pengobatan terhadap permasalahan perut, sakit kepala, terkilir, gelisah, dan muntah.

Hasbullah dkk (2023) menjelaskan bahwa daging buah pala mengandung senyawa flavonoid yang dapat membantu menurunkan risiko diabetes tipe 2 [7]. Flavonoid juga dikenal sebagai antioksidan dalam mencegah produksi spesies oksigen reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan organ [8]. Pashapoor dkk (2020) menemukan kadar flavonoid pada ekstrak pala berkisar antara 117,24-1345,75 mg/g [9]. Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya memberikan hasil bahwa bagian daging pada buah pala memiliki aktivitas sebagai antidiabetes terhadap kerusakan radikal yang disebabkan oleh hiperglikemia. Namun, penelitian tersebut kurang fokus pada dampak pengobatan DM atau penggunaan daging buah pala terhadap komplikasi DM. Dengan demikian, pada penelitian ini bermaksud melihat pengaruh terapi menggunakan ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans*) pada kondisi jaringan jantung secara histopatologi terhadap tikus (*Rattus novergicus*) hiperglikemik.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu *glucotest* (Nesco®), mikroskop (Olympus®), mikrotom, *rotary evaporator* (DLAB®), dan timbangan analitik (Fujitsu®).

Bahan yang digunakan yaitu akuades, asam klorida (HCl), besi (III) klorida (FeCl₃), daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt), etanol absolut etanol 70%; 80%; 90%; 95%, formalin 10%, kloroform, Na-CMC 0,5%, natrium hidroksida (NaOH), natrium klorida (NaCl 0,9%), metformin, pakan standar hewan uji, parafin, perekat entellan, pewarna hematoksilin & eosin (HE), nasi putih, strip test glukosa (Accu-check), styrefoam, tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur wistar, dan xylol.

Penyiapan ekstrak etnaol daging buah pala

Simplisia serbuk daging buah pala dimaserasi selama 3x24 jam suhu kamar yang diganti dan disaring pelarut etanol 70% setiap 1x24 jam. Filtrat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* suhu 45°C hingga diperoleh ekstrak kental lalu dihitung persen rendemen ekstrak dan disimpan dalam desikator untuk digunakan selanjutnya [9,10].

Penyiapan hewan uji

Tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur wistar yang digunakan dalam penelitian ini terlebih dahulu diaklimatisasi pada kondisi ruangan dengan suhu 22-25°C selama 7 hari. Selama itu, hewan uji diberikan pakan standarnya dan air minum *ad libitum* [11]. Metode yang digunakan dalam penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari komisi etik penelitian hewan. Fakultas Pertanian, Universitas Khairun (No: 012/KEPH/PH/2024).

Pemberian pakan diet gula

Setelah diaklimatisasi, kemudian ditimbang bobot badan dan diukur kadar gula darah awal setiap kelompok hewan uji. Selanjutnya, diberikan pakan diet gula menggunakan 14 gram nasi putih yakni setara dengan 200 gram nasi putih yang mengandung 2,16% kadar glukosa dalam pemberian terhadap manusia. Pemberian diet gula ini dilakukan selama 7 hari untuk meningkatkan kadar gula darah. Pada hari ke-8 diukur kembali kadar gula darah untuk memastikan hewan uji telah mengalami kondisi hiperglikemik [12].

Pemberian ekstrak dan pembeding

Pada hari ke-8, setelah hewan mengalami hiperglikemia, maka diberikan bahan uji diantaranya ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans*) dan pembedingnya yaitu metformin dan Na-CMC. Pemberian ini dilakukan selama tujuh hari dengan pengambilan kadar gula darah secara berkala setiap hari ke-8, 10, 12, dan 14 [14,15].

Pembuatan preparat histopatologi jantung

Setelah pengambilan darah pada hari ke-14, maka dilanjutkan dengan proses pembedahan. Hewan uji dikorbankan dengan metode dislokasi tulang leher karena rata-rata bobot hewan < 200gram[16]. Setelah dipastikan hewan uji telah mati, maka dilakukan proses pembedahan untuk pengambilan organ jantung. Hewan uji diposisikan pada papan bedah dengan menggunakan pin, pembedahan dimulai dari bagian perut yang bulunya telah dicukur terlebih dahulu. Kemudian dibedah menggunakan gunting bengkok hingga bagian rusuk dari hewan uji telah terpisah. Dilanjutkan dengan proses pengambilan organ jantung secara perlahan. Organ yang telah diperoleh kemudian dibilas dengan NaCl fisiologis untuk menghilangkan pengotor dan darah yang melekat pada organ, kemudian dikeringkan dan ditimbang untuk menentukan bobot organ.

Organ jantung yang kemudian difiksasi pada formalin 10%. Setelah itu, dilanjutkan dehidrasi organ dengan alkohol bertingkat 70%; 80%; 90%; 95%; absolut I, II, dan III. Lalu penjernihan dengan xylol I, II, dan II. Kemudian, infiltrasi organ pada parafin I, II, dan III dalam oven suhu 50-60°C. Setelah itu, dilakukan embedding atau penanaman organ dalam parafin hingga mengeras dan dilanjutkan dengan pemotongan pada ketebalan 4-5 µm. Selanjutnya, dilakukan pewarnaan dengan Hematoksin-Eosin (HE) [17].

Pengamatan histopatologi jantung

Preparat histopatologi jantung yang telah kering kemudian diamati dengan mikroskop perbesaran 400x dengan 3 lapang pandang. Bagian yang diamati yaitu nekrosis sel miosit jantung dengan penentuan skoring berdasarkan deskripsi berikut.

Tabel 1. Skoring histopatologi jantung[18]

Skor	Deskripsi	Kategori
0	Tidak terdapat perubahan histologi	Normal
0,5	Tidak sepenuhnya normal, namun tidak terdapat bukti kerusakan	Ringan
1	Terdapat total nekrosis sel miosit <5% dari total miosit yang diamati	
1,5	Terdapat total nekrosis sel miosit 6-15% dari total miosit yang diamati	Sedang

2	Terdapat total nekrosis sel miosit 16-25% yang terjadi pada satu fesikel (<i>cluster</i>) dari total miosit yang diamati	
2,5	Terdapat total nekrosis sel miosit 26-35% dari total miosit yang diamati, yang mana beberapa diantaranya terjadi vakuolisasi	Berat
3	Terdapat total nekrosis sel miosit >35% dari total miosit yang diamati, dan terjadi merata di semua bagian (<i>diffuse</i>)	

Analisis data

Data diolah menggunakan uji *One-Way ANOVA* dengan perbandingan didasarkan pada pemaknaan $\alpha=0,05$ serta dinyatakan dengan $p<0,05$ yang memiliki arti berbeda bermakna [19,20].

Hasil dan Pembahasan

Daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt) sebagai bahan uji dalam penelitian diperoleh dari perkebunan Kota Ternate, Maluku Utara. Daging buah pala yang diperoleh kemudian diekstraksi hingga membentuk ekstrak kental. Proses ekstraksi yang digunakan yaitu ekstraksi dingin secara maserasi, pendekatan ini digunakan karena banyak manfaatnya di antaranya tidak memerlukan alat atau pekerja khusus, hemat energi, ekonomis, dan mampu menarik senyawa kimia secara stabil tanpa memerlukan pemanasan yang berpotensi pada kerusakan senyawa seperti flavonoid yang tidak tahan dengan suhu tinggi[21]. Metode maserasi dilakukan dengan merendam simplisia serbuk daging buah pala pada pelarut etanol 70%. Penggunaan pelarut ini didasarkan atas sifatnya yang non-toksik dan tingkat kepolarannya yang mampu menarik senyawa polar maupun nonpolar, khususnya senyawa flavonoid yang bersifat polar karena kepemilikan gugus hidroksilnya sehingga akan lebih cenderung tertarik dengan pelarut etanol 70%[22].

Tikus model diabetik dalam penelitian ini diperoleh dengan memanfaatkan nasi putih sebagai penginduksi glukosa. Pendekatan ini digunakan karena nasi putih merupakan makanan pokok masyarakat Indonesia yang memiliki indeks glikemik sedang sehingga apabila sering dikonsumsi maka akan meningkatkan beban glikemiknya yang artinya berisiko terhadap peningkatan kadar glukosa darah[23]. Menurut Maligan et al (2019), nasi putih memiliki kadar glukosa yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan jenis karbohidrat lainnya yaitu 2,16%/200 gram nasi pada manusia atau setara dengan 14 gram nasi untuk tikus dengan bobot 200 gram [24].

Tabel 2. Hasil bobot badan selama induksi glukosa

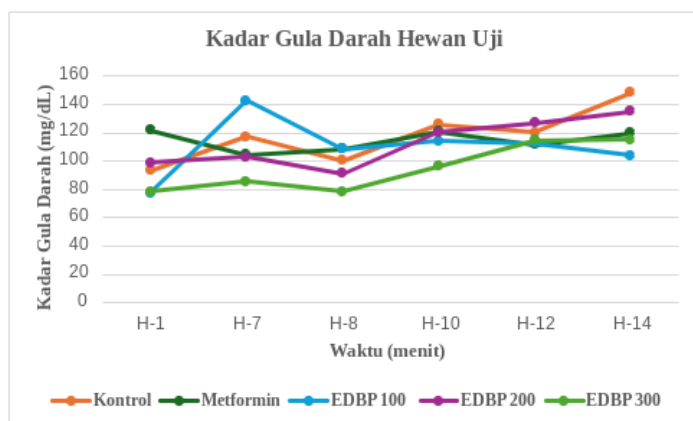
Kelompok	Bobot Badan Selama Induksi Glukosa (gram) (<i>Mean</i> ± <i>SD</i>)	
	Sebelum Induksi	Setelah Induksi
Kontrol Negatif	135,5±19,41	132±17,32
Metformin	126,5±32,60	125,3±38,75
EDBP 100	118,8±15,39	116,3±14,08
EDBP 200	123,8±24,10	115,5±27,76
EDBP 300	105,5±24,33	133,8±46,62

Selama 1 minggu pemberian pakan diet gula tersebut, terlihat perubahan rata-rata bobot badan (lihat tabel 1), dimana bobot badan seluruh kelompok mengalami penurunan kecuali kelompok EDBP 300. Penurunan bobot badan ini merupakan salah satu gejala fisik diabetes melitus karena terganggunya keseimbangan insulin terhadap jumlah glukosa yang diinduksi, sehingga tubuh secara impulsif mengalami glukoneogenesis atau pembakaran lemak yang terdapat di jaringan adiposa, hati, maupun otot untuk memenuhi kebutuhan energi [25–27]. Selain itu ketidak seimbangan insulin dapat menyebabkan lipolisis yang diperantarai oleh Insulin normally suppresses lipolysis in adipose tissue by inhibiting hormone-sensitive lipase (HSL). Ketika insulin rendah atau tidak efektif, HSL diaktifkan, memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak bebas digunakan sebagai sumber energi alternatif melalui oksidasi di hati, menghasilkan keton (ketosis/diabetes ketoasidosis). Proses ini mengurangi massa lemak tubuh. Gliserol dari lipolisis juga menjadi substrat glukoneogenesis, memperparah kehilangan energi.

Hal yang berperan dalam penurunan massa otot adalah proteolisis otot. Insulin berfungsi menghambat pemecahan protein otot (proteolisis). Tanpa insulin, aktivasi jalur ubiquitin-proteasome dan sistem autofagi-

lysosomal meningkat, menyebabkan degradasi protein otot. Asam amino hasil proteolisis (mis. alanin dan glutamin) diangkut ke hati untuk diubah menjadi glukosa, mempercepat kehilangan massa otot (atrofi otot). Sebaliknya, peningkatan rata-rata bobot badan yang terjadi pada kelompok EDBP 300 tersebut disebabkan oleh kondisi fisiologis masing-masing kelompok hewan uji yang berbeda, serta kurang maksimalnya masa aklimatisasi sehingga berpengaruh pada perilaku selera makan tikus [28]

Selanjutnya, pada proses perlakuan, induksi glukosa dihentikan untuk memaksimalkan kerja bahan uji selama 7 hari pada masing-masing kelompok. Terlihat dari gambar 1. bahwa rata-rata bobot badan hewan uji pada seluruh kelompok selama masa perlakuan mengalami kenaikan, kecuali pada kelompok metformin yang menunjukkan nilai rata-rata bobot badan yang kembali stabil pada hari ke-14 seperti pada hari pertama perlakuan. Namun, berdasarkan analisis *One-Way ANOVA*, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna pada hasil rata-rata bobot badan kelompok uji dibandingkan kelompok kontrol negatif ($p > 0,05$). Namun, dari data yang didapatkan, terlihat bahwa rata-rata bobot badan hewan uji dari kelompok ekstrak pada hari ke-14 mengalami peningkatan dengan selisih yang lebih besar daripada kelompok kontrol negatif. Sehingga, pemberian ekstrak daging buah pala dapat disimpulkan memengaruhi bobot badan hewan uji yang sebelumnya turun akibat hiperglikemik. Hal ini diduga disebabkan oleh kandungan antioksidan dari daging buah pala yang mampu memperbaiki fungsi metabolisme tubuh [29]. Sementara itu, kondisi yang dialami oleh kelompok metformin dapat disebabkan karena naiknya sensitivitas leptin dan insulin, sehingga terjadi penurunan asupan makanan. Selain itu, metformin juga dilaporkan dapat menurunkan nafsu makan melalui penurunan neuropeptida Y dan penekanan pada pengatur rasa lapar di sistem saraf pusat [30,31].



Gambar 1. Grafik kadar Gula Darah (mg/dL)

Pada gambar 1 menunjukkan rata-rata kadar gula darah dimana data pada hari ke-1 hingga hari ke-7 merupakan perubahan kadar gula darah selama masa induksi diabetes. Hari ke-8 hingga hari ke-14 merupakan masa pemberian ekstrak uji dan metformin sebagai pembanding. Berdasarkan data, diperoleh hasil bahwa kelompok kontrol negatif, EDBP 100mg, 200mg dan 300mg menunjukkan peningkatan kadar glukosa pada hari ke-7. Namun pada kelompok pembanding yaitu kelompok Metformin pada grafik menunjukkan penurunan kadar gula dari hingga hari ke-7, hal ini diduga karena metformin merupakan kontrol pembanding positif sehingga penurunan kadar gula darah bisa berlangsung secara signifikan. Pada fase ini belum dilakukan pemberian Metformin dan ekstrak, namun terdapat kelompok yang tidak mengalami peningkatan gula darah secara signifikan, hal ini dapat disebabkan karena terdapat hewan uji yang memiliki kondisi fisiologis yang kurang merespons pemberian pakan tinggi karbohidrat, sehingga mempengaruhi nilai rata-rata dalam satu kelompok untuk meningkatkan gula darah. Tetapi secara umum proses induksi mampu meningkatkan kadar gula darah, namun tidak signifikan. Hal yang dapat menjadi pengaruh adalah kondisi fisiologis hewan uji yang masih normal, sehingga mampu menstabilkan kadar gula darah. Selain itu penginduksi glukosa yang diberikan bukan ditujukan untuk merusak organ sel β pankreasnya, sehingga insulin masih dapat melakukan metabolisme glukosa yang diberikan.

Kemudian pada perlakuan hari ke-14, telah terlihat bahwa hanya kelompok EDBP 100 yang menurunkan kadar gula darah secara maksimal dan berbeda bermakna daripada kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Efektivitas EDBP terhadap penurunan kadar gula darah ini disebabkan kandungan flavonoid yang memiliki efek antihiperglikemik, karena mampu mengurangi penyerapan glukosa di usus kecil melalui penghambatannya terhadap enzim α -glukosidase serta kandungan saponin yang diketahui dapat merangsang kerja insulin di sel β pankreas serta mampu menghambat transportasi glukosa ke dalam saluran cerna [32–34]

Tabel 3. Hasil bobot organ jantung

Kelompok	Bobot Organ Jantung (gram) (Mean±SD)
Kontrol negatif	1,07±3,53
Metformin	1,00±6,36 ^a
EDBP 100	0,95±1,69 ^{ac}
EDBP 200	0,77±1,69 ^{ac}
EDBP 300	0,77±1,55 ^{ac}

Keterangan:

a : Signifikansi ($p>0,05$) dengan kelompok kontrol negatifc : Signifikansi ($p>0,05$) dengan kelompok metformin

Parameter selanjutnya yaitu bobot organ jantung (lihat tabel 2). Hasil menunjukkan bahwa kelompok Metformin, EDBP 100, 200, dan 300 menunjukkan hasil yang berbeda signifikan yaitu 0,03 ($p<0,05$) dibandingkan dengan kontrol negatif. Tingginya bobot organ jantung secara relatif dari bobot normal pada kelompok kontrol negatif mengindikasikan bahwa jantung mengalami hipertrofi atau penebalan pada otot jantung. Peristiwa ini dapat menjadi karakteristik patologi miokard pada pasien diabetes, apabila diikuti oleh tanda peningkatan stres oksidatif, apoptosis, dan fibrosis. Namun pada kelompok Metformin juga menunjukkan bobot organ jantung yang besar dan tidak berbeda signifikan ($p>0,05$) dibandingkan kelompok kontrol negatif, sehingga dapat diasumsikan bahwa pemberian metformin tidak mampu memberikan perlindungan dan perbaikan pada organ jantung.

Hal ini diduga terkait dengan efek samping penggunaan metformin yaitu terjadinya asidosis laktat, sehingga memperburuk kondisi jantung pada hewan uji hiperglikemik. Pada kelompok EDBP 200 dan EDBP 300 memiliki bobot jantung sebesar 0,77 gram yang mendekati bobot rata-rata organ jantung tikus yang sehat yaitu 0,500 gram [35]. Sehingga dapat diasumsikan bahwa kelompok tersebut mampu mencegah pembentukan hipertrofi jantung bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini disebabkan adanya aktivitas antioksidan dari kandungan flavonoid dalam ekstrak daging buah pala yang dapat menekan pembentukan reaksi berantai oleh radikal bebas akibat kondisi hiperglikemia, sehingga mencegah terjadinya tanda-tanda kerusakan organ layaknya hipertrofi tersebut [35,36].

Tabel 4. Hasil skoring histopatologi jantung

Kelompok	Skoring Histopatologi Jantung (Mean ±SD)	Kategori
Kontrol Negatif	2.6±0.28	Berat
Metformin	1.3±0.28 ^b	Ringan
EDBP 100	1.1±0.28 ^{bc}	Ringan
EDBP 200	1.5±0,00 ^{bc}	Sedang
EDBP 300	2.1±0.28 ^{bc}	Sedang

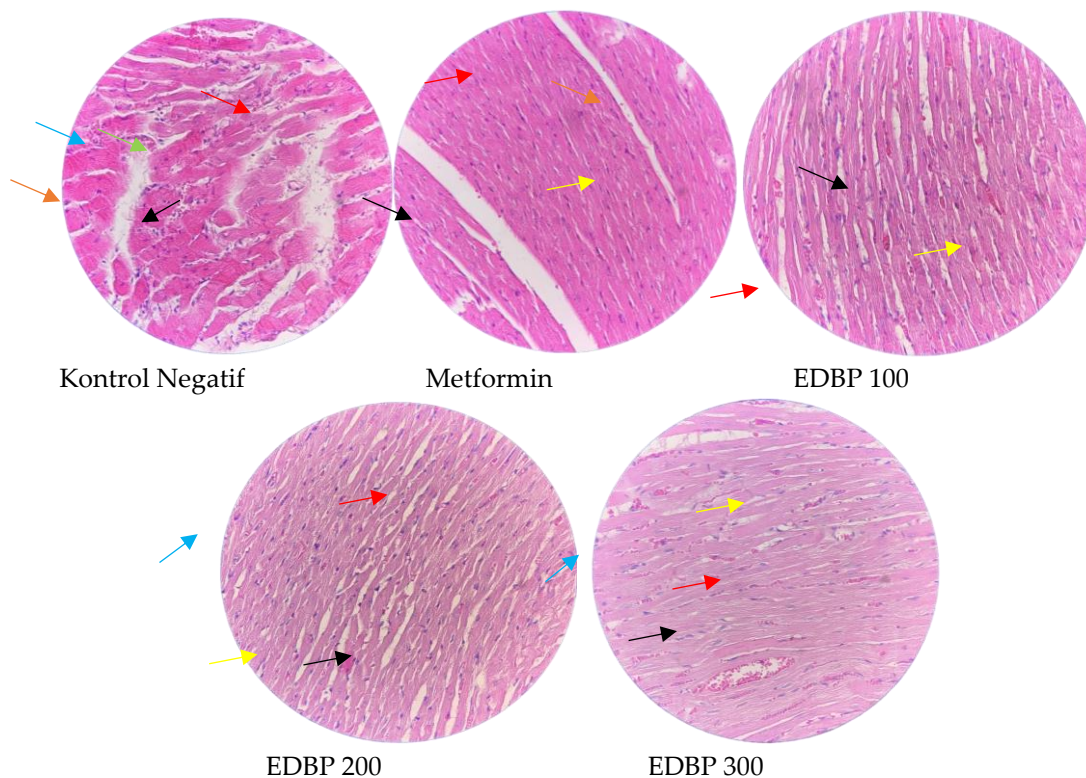
Keterangan :

b : Signifikansi ($p<0,05$) dibandingkan kelompok kontrol negatifc : Signifikansi ($p>0,05$) dibandingkan kelompok metformin

Berdasarkan hasil pada tabel 4 dari penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daging buah pala (EDBP) dapat memperbaiki kerusakan histopatologi pada jantung tikus hiperglikemik. Skor kerusakan sel miosit jantung disetiap kelompok ekstrak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p<0,05$), artinya bahwa induksi glukosa yang digunakan dapat memengaruhi kerusakan pada miosit jantung (lihat gambar 3.), diantaranya vakuolisasi, nekrosis, dan tanda-tanda nekrosis seperti piknosis atau pengerutan sel, karioreksis atau inti sel tampak hanya benang-benang kromatin, dan kariolisis yaitu hancurnya sel hingga tidak tampak dibawah pewarnaan HE [36].

Kelompok metformin memiliki skor kerusakan histopatologi yang lebih rendah, yang terjadi akibat faktor eksternal seperti stres atau trauma tikus maupun proses fiksasi yang terlalu lama. Kelompok EDBP 100 menunjukkan kerusakan miosit jantung yang ringan, tanpa perbedaan signifikan diseluruh kelompok ekstrak. Dosis optimal untuk perbaikan histopatologi jantung tikus hiperglikemik belum diketahui, tetapi hasil skoring menunjukkan bahwa EDBP pada dosis 100 mg/KgBB sudah mampu memperbaiki atau melindungi histopathologi organ jantung pada tikus dengan hiperglikemia. Hal ini disebabkan oleh aktivitas

antioksidan secara tidak langsung dari senyawa flavonoid pada daging buah pala yang berperan pada perbaikan jaringan yang rusak atau penurunan kerusakan histopatologi organ jantung melalui penghambatannya pada produksi ROS di mitokondria sel miosit jantung pada hewan uji yang mengalami hiperglikemik atau diabetes [9,18,37].



Gambar 3. Gambaran Histopatologi Jantung Tikus dengan Pewarnaan HE Perbesaran 400x. Inti sel normal (panah hitam), piknosis (panah biru), karioreksis (panah kuning), kariolisis (panah merah), nekrosis (panah jingga), dan vakuolisasi (panah hijau).

Kesimpulan

Ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt) pada dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB dapat memperbaiki kerusakan histopatologi jantung tikus yang mengalami hiperglikemik. Implikasi penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daging buah pala memiliki potensi sebagai terapi adjuntif untuk memperbaiki kerusakan jantung akibat hiperglikemia, dengan dosis optimal yang masih perlu diteliti lebih lanjut. Temuan ini mendukung pengembangan bahan alami pala sebagai agen kardioprotektif pada penderita diabetes, meski diperlukan uji toksisitas dan uji klinis untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya pada manusia.

Conflict of Interest

Tidak ada kepentingan konflik yang dikonfirmasi.

Referensi

- [1] Prehanawan Rp, Rayidah T, Mulyani As, Ariyanti R, Safitri An, Maharani S, Et Al. Waspada Kolesterol Tinggi: Sebuah Artikel Pengabdian Kepada Masyarakat. Jurnal Pengabdian Masyarakat Medika 2022;12-7. <https://doi.org/10.23917/Jpmmmedika.V2i1.457>.
- [2] Pintaningrum Y, Rahmat B, Ermawan R, Indrayana Y, Putra Aasm. Penatalaksanaan Penyakit Kardiovaskular Dalam Praktek Sehari-Hari Untuk Dokter Umum. Vol. 3. 2021.

- [3] Rafey A, Amin A, Kamran M, Aziz Mi, Athar V, Niaz Si, Et Al. Evaluation Of Major Constituents Of Medicinally Important Plants For Anti-Inflammatory, Antidiabetic And Ages Inhibiting Properties: In Vitro And Simulatory Evidence. *Molecules* 2022;27:6715. <https://doi.org/10.3390/Molecules27196715>.
- [4] International Diabetic Federation. *Idf Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. 9th Ed. 2019.
- [5] Murtiningsih Mk, Pandelaki K, Sedli Bp. Gaya Hidup Sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *E-Clinic* 2021;9:328. <https://doi.org/10.35790/Ecl.V9i2.32852>.
- [6] Adeyeoluwa Te, Balogun Fo, Ashafa Aot. In Vitro Comparative Assessment Of The Inhibitory Effects Of Single And Combined Spices Against Glucose-Synthesizing Enzymes. *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research* 2020;19:1209–14. <https://doi.org/10.4314/Tjpr.V19i6.14>.
- [7] Devi K, Shalini K, Abhinaya R, Subha Ashley T. Study Of Antidiabetic And Antimicrobial Activity Of Various Medical Plants. Article In *World Journal Of Pharmaceutical Research* 2018;4:1–10. <https://doi.org/10.20959/Wjpr20186-11409>.
- [8] Hasbullah, Faridah Dn, Dewi Fna, Indrasti D, Andarwulan N. Effect Of Nutmeg On Glycemic Status In Rat And Mice: A Systematic Review. *Food Science And Technology (Brazil)* 2023;43. <https://doi.org/10.1590/Fst.130122>.
- [9] Pashapoor A, Mashhadryafie S, Mortazavi P. The Antioxidant Potential And Antihyperlipidemic Activity Of Myristica Fragrans Seed (Nutmeg) Extract In Diabetic Rats. *Journal Of Human, Environment, And Health Promotion* 2020;6:91–6. <https://doi.org/10.29252/Jhehp.6.2.7>.
- [10] Al-Ishaq Rk, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids And Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms And Effects To Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules* 2019;9:430. <https://doi.org/10.3390/Biom9090430>.
- [11] Athaillah A, Maulida Lubis R, Chandra P, Pangondian A, Rambe R. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rotan Sel (Daemonorop Melanochaetes Bl.) Terhadap Larva Udang (Artemia Salina Leach) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt). *Journal Of Pharmaceutical And Sciences* 2024;35–42. <https://doi.org/10.36490/Journal-Jps.Com.V7i1.463>.
- [12] Maligan Jm, Pratiwi Dd, Widyaningsih Td. Studi Preferensi Konsumen Terhadap Nasi Putih Dan Nasi Jagung Putih Pada Pekerja Wanita Di Kantor Pemerintah Kota Malang. *Indonesian Journal Of Human Nutrition* 2019;6:41–52. <https://doi.org/10.21776/Ub.Ijhn.2019.006.01.5>.
- [13] Rahayuningsih N, Pratama A, Suhendy H. Antidiabetica Activity Of Some Avocado Leaves Fractions (Persea Americana Mill) In White Male With Alloxan Induction. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada : Jurnal Ilmu Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi* 2020;20:43–51.
- [14] Yuliastri Wo, Lolok Nh, Ikawati N, Maghvira R. Uji Efek Ekstrak Bawang Hitam (Allium Sativum) Terhadap Penurunan Kadar Glikosa Darah Pada Tikus Putih (Rattus Novergicus L) Dengan Metode Tes Toleransi Glukosa Oral (Ttgo). *Pharmacine : Journal Of Pharmacy, Medical And Health Science* 2020;1:53–63. <https://doi.org/10.35706/Pc.V1i1.4423>.
- [15] Ningsih Pw, Febriani H, Rasyidah. Pengaruh Ekstrak Bawang Batak (Allium Chinense G. Don.) Terhadap Ketebalan Aorta Tikus (Rattus Norvegicus) Diabetes Melitus. *Biology Education Science And Technology* 2021;4:1–6.
- [16] Bpom. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional. Republik Indonesia: 2021.
- [17] Dwi Pratiwi P, Tiara N, Lestari I. Hepatoprotetor Activity Of Ethanol Extract Of Durian (Durio Zibethinus Murr.) Leaves On Paracetamol-Induced Mice. *Journal Of Pharmaceutical And Sciences* 2023;6:1170–7.
- [18] Putri Lm, Busman H, Ernawati E. Pengamatan Kerusakan Histopatologi Jantung Pada Mencit Hiperglikemia Yang Diberi Ekstrak Daun Kersen (Muntingia Calabura). *Bioeksperimen* 2023;9:31–41.
- [19] Sholikah Ta, Wulandari S, Kusuma Trh, Muthmainah M. Efek Kardioprotektif Ekstrak Daun Kenikir (Cosmos Caudatus Kunth) Pada Tikus Putih (Rattus Novergicus) Model Diabetes Mellitus. *Smart Medical Journal* 2021;4:29. <https://doi.org/10.13057/Smj.V4i1.47952>.

- [20] Rendayu I, Susianti, Putri Ad. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Terhadap Kerusakan Struktur Histopatologi Jantung Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley Yang Dipapar Uap Rokok Elektronik. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 2023;10:1777–81.
- [21] Nur A, Fiskia E, Rahman I. Aktivitas Antiinflamasi Daging Buah Pala (*Myristica Fragrans* Houtt.) Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Karageenan. *Jfionline* | Print Issn 1412-1107 | E-Issn 2355-696x 2022;14:10–6. <https://doi.org/10.35617/jfionline.V14i1.87>.
- [22] Nur A, Rahman I. Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Buah Pala Terhadap Tikus Putih Analgetic Effects Test Of Pala Fruit Ethanol Extract Against White Rats. Vol. 2. 2020.
- [23] Soviana E, Pawestri C. Efek Konsumsi Bahan Makanan Yang Mengandung Beban Glikemik Terhadap Kadar Glukosa Darah. *Darussalam Nutrition Journal* 2020;4:94. <https://doi.org/10.21111/dnj.V4i2.4047>.
- [24] Maligan Jm, Pratiwi Dd, Widyaningsih Td. Studi Preferensi Konsumen Terhadap Nasi Putih Dan Nasi Jagung Putih Pada Pekerja Wanita Di Kantor Pemerintah Kota Malang. *Indonesian Journal Of Human Nutrition* 2019;6:41–52. <https://doi.org/10.21776/ub.ljhn.2019.006.01.5>.
- [25] Ojewale A, Mada S, Oyebadejo S, Afodun A, Aladeyelu O, Kolawole B. Cardioprotective Activities Of Ethanolic Extract Root Of *Ageratum Conyzoides* On Alloxan-Induced Cardiotoxicity In Diabetic Rats. *Biomed Res Int* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3189672>.
- [26] Uthman Ademola Yusuf, Musonda Kambele, Wana Iputu, Mpeza Kalowa, Michelo Miyoba, Isabel Namfukwe Luambia Luambi, Et Al. Histological Investigation Of Aqueous Extract Of Cactus On The Heart Of Diabetic Wistar Rats. *Gsc Biological And Pharmaceutical Sciences* 2023;22:134–42. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.22.1.0020>.
- [27] Alabi Td, Chegou Nn, Brooks Nl, Oguntibeju Oo. Effects Of *Anchomanes Difformis* On Inflammation, Apoptosis, And Organ Toxicity In Stz-Induced Diabetic Cardiomyopathy. *Biomedicines* 2020;8. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020029>.
- [28] Damayanti A, Kusuma Iy, Febrina D. Kombinasi Ekstrak Etanol Mesokarp Semangka (*Citrullus Lanatus* (Thunb.)) Dan Bawang Putih (*Allium Sativum* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dengan Metode God-Pap Pada Tikus Diabetesbination Of Ethanol Extract Of Watermelon Mesocarp (*Citrullus Lanatus* (Thunb.)) And Garlic (*Allium Sativum* L.) On Blood Glucose Level By God-Pap Method In Diabetic Rats. *Pharmacy Genius* 2023;2:60–73. <https://doi.org/10.56359/pharmgen.V2i1.174>.
- [29] Pasaribu Sf, Chandra P, Irwanto R, Anggraini Cd, Herviana H. Efek Antidiabetes Minuman Gemar (Germinated Black Rice) Pada Tikus Model Diabetes Melitus. *Journal Of Pharmaceutical And Sciences* 2023;3:23–30. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.V6i5-Si.315>.
- [30] Sadeghi A, Mousavi Sm, Mokhtari T, Parohan M, Milajerdi A. Metformin Therapy Reduces Obesity Indices In Children And Adolescents: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Clinical Trials. *Childhood Obesity* 2020;16:174–91. <https://doi.org/10.1089/chi.2019.0040>.
- [31] Tammuan M, Pakaya D, Salman M, Liwang Mni. Efek Metformin Terhadap Gambaran Histopatologi Otot Rangka Tikus Model Obesitas. *Biomedika* 2023;103–8. <https://doi.org/10.23917/biomedika.V15i2.3303>.
- [32] Pajo Arh, Indriawan Rt, Karisoh Mr, Susmantoyo Apm, Suryanto E, Runtuwene Mrj. Kemampuan Ekstrak Sekuensial Daging Buah Pala Sebagai Agen Hipoglikemik Untuk Penyerapan Glukosa. *Chemistry Progress* 2021;14:101. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37114>.
- [33] Kim K-S, Lee B-W. Beneficial Effect Of Anti-Diabetic Drugs For Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:430–43. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0137>.
- [34] Sunarti S, Octavini P. Efek Antidiabetes Fraksi N-Heksana, Etil Asetat, Dan Air Dari Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.) Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin-Nikotinamid. *Journal Of Pharmaceutical And Sciences* 2023;6:400–8. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.V6i2.96>.
- [35] Magfirah, Utami Ik, Alaydrus S. Effect Of Seaweed Ethanol Extract On Cholesterol Levels And Obesity In White Rats. *Jurnal Jamu Indonesia* 2020;5:98–105. <https://doi.org/10.29244/jji.V5i3.175>.

- [36] Hakimah Aa, Sjafoer Naa, Mubarakati Nj. Profil Histopatologi Otot Jantung Pada Tikus Hipertensi (Doca-Garam) Yang Dipapar Kombinasi Ekstrak Metanolik Benalu Teh Dan Benalu Mangga (Embtbm). *Metamorfosa: Journal Of Biological Sciences* 2021;8:359. <https://doi.org/10.24843/Metamorfosa.2021.V08.I02.P20>.
- [37] Lohita Sari B, Lily Elfrieda Nsa, Marsuan K, Sapitri P, Hafidh A. Aktivitas Antioksidan Dan Studi In Silico Ekstrak Buah Pala (*Myristica Fragrans* Houtt). *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)* 2022;7:28–40. <https://doi.org/10.47219/Ath.V7i1.142>.