

Efek Antidiabetes Yoghurt Pala Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

Adrien Jems Akiles Unitly^{1*)}, Chomsa Dintasari Umi Baszary²⁾, Debby D. Moniharapon²⁾, Theopilus W. Watuguly¹⁾, Mechiavel Moniharapon²⁾, La Eddy²⁾, Kezia Josawel Lesbatta¹⁾, Eka Safitri Sillehu¹⁾, Beatrix Belina Sikafir²⁾, Gracia N. Sopacua²⁾

^{1*)} Program Studi Sains Biomedis, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura

²⁾ Program Studi Sains Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura

^{1*)} Corresponding Author e-mail: adebiologi@yahoo.co.id

Abstrak

Diabetes Melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Potensi yoghurt dalam menurunkan kadar glukosa darah berhubungan dengan kemampuan bakteri asam laktat dalam yoghurt menurunkan kadar kolesterol dan plasma lipid, sehingga meningkatkan sensitivitas insulin pankreas. Buah pala mengandung senyawa kimia yang dapat menunjukkan sifat antioksidan dan antibakteri. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek terapi yoghurt pala terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus model diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri dari lima perlakuan dan tiga kali ulangan, yaitu K(-): Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok tikus yang diberi STZ, K(+): Kelompok kontrol positif yaitu kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg/ekor/hari kemudian diberikan obat glibenklamid selama 14 hari, 1.25: Kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg /ekor/hari kemudian diberi ekstrak yoghurt pala 1.25 ml /ekor/hari selama 14 hari, 2.5: Kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg /ekor/hari kemudian diberi ekstrak yoghurt pala 2.5 ml/ekor/hari selama 14 hari dan 5.0: Kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg /ekor/hari kemudian diberi ekstrak yoghurt pala 5 ml/ekor/hari selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan pemberian yoghurt pala terbukti memiliki efek antioksidan dalam menurunkan kadar glukosa darah dimana dosis yoghurt pala yang efektif adalah 5.0 ml.

Kata kunci: Diabetes melitus, Glukosa darah, Yoghurt pala

Received: 7 Juli 2024

Accepted: 26 Agustus 2024

©2024 Adrien Jems Akiles Unitly, Chomsa Dintasari Umi Baszary, Debby D. Moniharapon, Theopilus W. Watuguly, Mechiavel Moniharapon, La Eddy, Kezia Josawel Lesbatta, Eka Safitri Sillehu, Beatrix Belina Sikafir, Gracia N. Sopacua

A. PENDAHULUAN

Glukosa merupakan salah satu sumber energi utama yang diperlukan oleh tubuh manusia. Komponen glukosa didapatkan dari makanan sehari-hari yang berupa lemak, protein, dan terutama karbohidrat. Glukosa mengalami berbagai proses metabolisme di dalam tubuh manusia dengan bantuan berbagai hormon, yaitu salah satunya adalah insulin. Kadar glukosa yang terkandung di dalam tubuh manusia, disebut sebagai kadar glukosa darah. Kadar glukosa normal menggambarkan keseimbangan antara masuknya glukosa dari usus ke dalam darah dan berpindahkannya glukosa dari darah ke jaringan tubuh. Tubuh manusia secara alamiah akan mengatur kadar glukosa darah, karena merupakan bagian dari proses homeostasis. Kadar glukosa darah yang berada di atas nilai normal merupakan salah satu indikator terjadinya Diabetes Melitus (Gesang dan Abdullah, 2019).

Berdasarkan penyebabnya diabetes melitus digolongkan menjadi empat jenis, diantaranya diabetes melitus tipe 1, tipe 2, diabetes melitus gestasional dan diabetes tipe lain. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena reaksi autoimun yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta pada pankreas sehingga tidak bisa memproduksi insulin sama sekali. Sedangkan diabetes melitus tipe 2 terjadi karena akibat adanya resistensi insulin yang mana sel-sel dalam tubuh tidak mampu merespon sepenuhnya insulin. Diabetes gestasional disebabkan karena naiknya berbagai kadar hormon saat hamil yang bisa menghambat kerja insulin. Diabetes tipe lain disebabkan oleh pemakaian obat, penyakit lain-lain, dan sebagainya (International Diabetes Federation, 2019).

Pengobatan diabetes melitus yang diberikan adalah non farmakologi dan farmakologi. Pengobatan non farmakologi dapat berupa diet dan olahraga, sedangkan pengobatan farmakologi salah satunya adalah obat glibenklamid. Namun, penggunaan obat farmakologi dalam jangka panjang akan menimbulkan timbulnya banyak efek samping, antara lain kenaikan berat badan, hipoglikemia, dispepsia, diare, dehidrasi serta infeksi saluran kemih serta mengakibatkan terjadi peningkatan biaya kesehatan. Oleh karena itu, perlu adanya pengobatan alternatif dengan menggunakan ramuan obat tradisional yang lebih terjangkau baik dari segi ketersediaan maupun dari segi ekonomi (Djahi *et al.*, 2021).

Salah satu minuman kesehatan yang dapat dijangkau masyarakat secara ekonomi sebagai minuman atidiabetes yaitu yoghurt yang merupakan produk olahan susu yang dibuat dengan proses fermentasi. Minuman yoghurt memiliki kandungan gizi yang lengkap dibandingkan dengan susu biasa, dimulai dari karbohidrat, protein dan juga mineral. Salah satu manfaatnya yaitu yang bisa didapat dengan minum yoghurt yaitu kadar gula darah yang lebih stabil. Potensi yoghurt dalam menurunkan kadar glukosa darah berhubungan dengan kemampuan bakteri asam laktat dalam yoghurt menurunkan kadar kolesterol dan plasma lipid, sehingga meningkatkan sensitivitas insulin pancreas. Selain itu, probiotik pada yoghurt adalah mikroorganisme hidup yang ketika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup akan memberi manfaat kesehatan. Probiotik memiliki beberapa keunggulan seperti mampu menurunkan tekanan darah, dapat meningkatkan kekebalan dan menurunkan kolesterol di dalam tubuh. Kandungan probiotik dalam yoghurt membantu mengurangi kadar gula darah puasa. Ditambah lagi, probiotik juga membantu tubuh mencerna makanan lebih lambat sehingga kadar gula darah dapat terjaga. Hal ini menyebabkan probiotik dapat memberikan efek antidiabetik dan menekan stress oksidatif (Jaf *et al.*, 2022).

Selain yoghurt, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa buah pala menunjukkan beberapa aktivitas yaitu sitotoksik, hepatoprotektif, antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, hipolipidemia, antiaterosklerotik, hipoglisemik, dan antidiabetik. Kandungan serat pangan dan fitokimia yang terkandung dalam daging buah pala dapat berpotensi sebagai antioksidan serat pangan yang berasal dari daging buah pala. Daging pala memiliki kandungan tannin 12,34-15,30% dan ditemukan juga pektin yang merupakan salah satu komponen serat pangan yang terkandung di dalam buah pala dalam bentuk getah yang berwarna kecoklatan. Penelitian Pajjo *et al.*, (2021) menemukan bahwa daging buah pala merupakan agen hipoglikemik untuk penyerapan glukosa sehingga dapat dimanfaatkan sebagai terapi menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan kombinasi yoghurt dan pala dalam penelitian efek antidiabetes yoghurt pala terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus model diabetes melitus tipe 2.

B. METODE PENELITIAN

Rancangan Percobaan

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri dari lima perlakuan dan tiga kali ulangan. Perlakuan yang diteliti adalah perbedaan dosis yogurt pala yang diberikan pada tikus, yaitu:

- K(-) : Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg
- K(+) : Kelompok kontrol positif yaitu kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg/ekor/hari kemudian diberikan obat glibenklamid selama 14 hari.
- 1.25 : Kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg /ekor/hari kemudian diberi ekstrak yoghurt pala 1.25 ml /ekor/hari selama 14 hari.
- 2.50 : Kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg /ekor/hari kemudian diberi ekstrak yoghurt pala 2.5 ml/ekor/hari selama 14 hari.
- 5.0 : Kelompok tikus yang diberi STZ 45 mg /ekor/hari kemudian diberi ekstrak yoghurt pala 5 ml/ekor/hari selama 14 hari.

Persiapan Hewan Coba

Hewan model yang digunakan yaitu tikus *Rattus norvegicus* jantan dengan rata-rata berat badan \pm 200gr sebanyak 15 ekor. Sebelum digunakan sebagai hewan model, semua tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari.

Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Dosis glibenklamid pada manusia dewasa adalah 5 mg per hari. Dosis pemberian glibenklamid pada tikus dikonversikan berdasarkan perhitungan konversi dosis. Glibenklamid diberikan dengan dosis untuk manusia 5 mg, maka untuk tikus konversi dosis adalah : $0,018 \times 5 \text{ mg} = 0,09 \text{ mg}$ sehingga glibenklamid 0,09 mg dilarutkan kedalam aquades sebanyak 1 ml. larutan glibenklamid yang telah siap, diberikan secara oral ke hewan model (Pongoh *et al.*,2020).

Pembuatan Tikus Diabetes Melitus

Pertama-tama tikus yang telah diaklimatisasi dipuasakan selama 10 jam sebelum dilakukan injeksi streptozotocin. Streptozotocin sebanyak 45 mg/kg/BB (Aji *et al.*, 2019) dilarutkan menggunakan citrate buffer dengan pH 4,5. Setelah itu dilakukan injeksi streptozotocin secara intraperitoneal. Kemudian 3 hari setelah dilakukan injeksi dilakukan pengukuran kadar glukosa darah untuk mengetahui tikus yang terindikasi diabetes mellitus. Berdasarkan hasil pengukuran, maka diambil tikus yang akan digunakan adalah yang memiliki kadar gula darah puasa $>126\text{mg/dL}$.

Pembuatan Yoghurt Sari Daging Buah Pala

Buah pala sebanyak 500 gram yang sudah matang dipisahkan dari biji dan fuli, dan diambil daging buahnya serta buah pala dikupas dari kulitnya kemudian dicuci. Setelah itu direndam dengan air garam selama 1 jam. Daging buah pala direndam dengan air panas selama 15 menit, kemudian masukan ke dalam air es agar panasnya berhenti, selanjutnya daging buah pala

dihaluskan menggunakan blender, dan disaring untuk mendapatkan sari daging buah pala (Indriaty dan Assah, 2015). Kemudian sari daging buah pala dicampur dengan susu UHT (Ultra milk full cream), dan gula 5% dari 50 ml susu, setelah itu didinginkan hingga mencapai suhu ruang kemudian masukan ke dalam jar kaca yang steril. Starter bakteri yoghurt diinokulasikan ke dalam campuran bahan. Kemudian ditutup rapat dan diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam (Ningtyas *et al.*, 2017).

Perlakuan Terhadap Tikus Diabetes Melitus

Tikus kelompok K(-), K(+), P1, P2, P3 yang telah diinjeksi dengan STZ diambil darahnya untuk dilakukan pengukuran kadar glukosa darah untuk memastikan kondisi tikus telah diabetes. Kemudian untuk kelompok K(+) dilakukan pemberian glibenklamid, sementara untuk kelompok P1, P2, P3 dilakukan pemberian yoghurt pala sesuai dosis yang telah ditentukan selama 14 hari, dimana setiap 7 hari sekali dilakukan pengamatan kadar glukosa darah. Setelah 14 hari kembali dilakukan pengambilan darah tikus untuk melihat pengaruh pemberian yoghurt pala terhadap kadar glukosa darah.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pengukuran glukosa darah dilakukan menggunakan alat glukometer dengan prosedur sebagai berikut: tikus dipuasakan 10 jam sebelum dilakukan pengambilan darah. Setelah itu dilakukan pengambilan darah tikus, dengan cara menusukkan jarum pada bagian pembuluh vena bagian ekor. Kemudian teteskan darah ke strip uji coba glukosa darah. Nilai glukosa akan muncul pada alat kadar glukosa darah glukometer.

Analisa Data

Data kadar glukosa darah yang diperoleh kemudian dianalisis dengan Analysis of Variance (ANOVA), kemudian dilanjutkan dengan Uji Duncan dengan selang kepercayaan 95% dengan menggunakan software SAS untuk mengetahui pemberian yoghurt pala terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus model diabetes melitus tipe 2.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Berdasarkan hasil uji ANOVA dan uji lanjut duncan maka menunjukkan hasil pengukuran kadar glukosa darah mengalami peningkatan antara 213-220 mg/dL. Pada tabel 1 menunjukkan semua perlakuan tidak berbeda nyata ($P > 0.05$) dikarenakan pemberian dosis STZ.

Tabel 1. Rataan kadar glukosa darah tikus model diabetes melitus

Parameter	Perlakuan				
	Kontrol Negatif/	Kontrol Positif/	Yoghurt Sari Daging Buah Pala		
	K(-)	K(+)	1.25 ml	2.50 ml	5.0 ml
Glukosa (mg/dL)	220 ± 2.00 ^a	213 ± 7.00 ^a	218 ± 2.00 ^a	220 ± 2.00 ^a	219.3 ± 3.05 ^a

Keterangan: Superscript yang diikuti huruf yang sama pada baris yang sama, menunjukkan tidak berbeda nyata ($\alpha > 0.05$). Sedangkan superscript yang diikuti huruf yang berbeda pada baris yang sama, menunjukkan berbeda nyata ($\alpha < 0.05$).

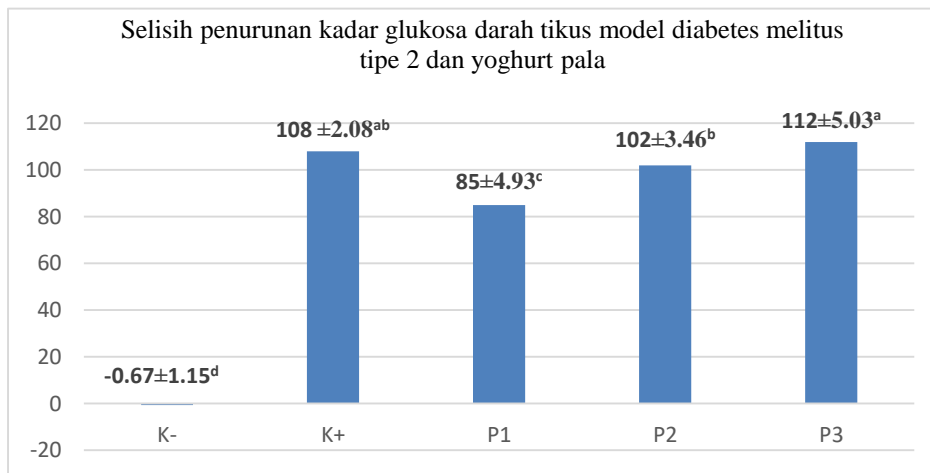
Selanjutnya pada tabel 2 menunjukkan berbeda nyata antara dosis 1.25 ml, 2.50 ml, 5.0 ml dibandingkan kontrol negatif ($P < 0.05$) pasca pemberian yoghurt pala, namun dosis 5.0 ml tidak berbeda nyata dengan kontrol positif ($P > 0.05$). Hal ini menunjukkan pemberian yoghurt pala memiliki kemampuan yang sama dengan kontrol positif (pemberian obat glibenklamid) dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Tabel 2. Rataan kadar glukosa tikus model diabetes melitus pasca pemberian yoghurt pala.

Parameter	Perlakuan				
	Kontrol Negatif/	Kontrol Positif/	Yoghurt Sari Daging Buah Pala		
	K(-)	K(+)	1.25 ml	2.50 ml	5.0 ml
Glukosa (mg/dL)	220.6 ± 1.15 ^a	104.3 ± 6.02 ^d	132.6 ± 6.8 ^b	118 ± 4.0 ^c	106.6 ± 7.5 ^d

Keterangan: Superscript yang diikuti huruf yang sama pada baris yang sama, menunjukkan tidak berbeda nyata ($\alpha > 0.05$). Sedangkan, superscript yang diikuti huruf yang berbeda pada baris yang sama, menunjukkan berbeda nyata ($\alpha < 0.05$).

Berdasarkan gambar 1 sumbu x menunjukkan lima perlakuan sedangkan sumbu y menunjukkan nilai kadar penurunan glukosa darah tikus. Dari diagram tersebut, dapat dilihat bahwa perlakuan dengan yoghurt pala (1.25 ml, 2.50 ml, 5.0 ml) menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif (K-). Perlakuan 5.0 ml menunjukkan penurunan paling tinggi, bahkan lebih tinggi dari kontrol positif (K+). Hal ini menunjukkan bahwa yoghurt pala memiliki potensi yang baik dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes melitus tipe 2.



Gambar 1. Selisih penurunan kadar glukosa darah tikus model diabetes melitus tipe 2 dan yoghurt pala

Pembahasan

Berdasarkan data hasil penelitian, untuk perlakuan kadar glukosa tikus model diabetes melitus terjadi peningkatan kadar glukosa yang tinggi melebihi batas normal (> 126 mg/dL), setelah dilakukan injeksi streptozotocin sebanyak 45 mg/kg/BB. Hasil dari paparan STZ dapat menyebabkan sel beta kehilangan respon terhadap glukosa. *Streptozotocin* (STZ) adalah zat kimia yang digunakan untuk menginduksi hewan coba diabetes melitus. Efek diabetogenik pada

perlakuan kelompok kontrol positif ini disebabkan oleh penghancuran sel beta pankreas sehingga tikus mengalami defisiensi insulin, hiperglikemia, polidipsia, dan poliuria yang merupakan karakteristik dari diabetes melitus (Furman, 2021).

Peningkatan kadar glukosa darah terjadi dilakukan injeksi *streptozotocin*. Menurut penelitian Saputra *et al.*, (2018), kadar glukosa darah mengalami peningkatan setelah diinduksi *streptozotocin*. *Streptozotocin* berikatan dengan GLUT-2 yang membuat *streptozotocin* masuk ke sitoplasma sel beta pankreas, sehingga meningkatkan depolarisasi pada mitokondria akibat masuknya ion Ca^{2+} yang diikuti oleh penggunaan energi berlebih sehingga kekurangan energi di dalam sel. Produksi insulin terganggu akibat *streptozotocin*. Sehingga, terjadinya defisiensi insulin yang menyebabkan seluruh glukosa yang dikonsumsi oleh tubuh tidak dapat diproses, akibatnya kadar glukosa di dalam tubuh meningkat Saputra *et al.*, (2018).

Setelah pemberian glibenklamid (K+) dan yoghurt pala (dosis 1.25 ml, 2.50 ml, dan 5.0 ml) pada kelompok tikus model diabetes mellitus tipe 2, menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan mencapai 104.3 mg/dL untuk kelompok perlakuan K+ dan 106.6 mg/dL untuk kelompok perlakuan 5.0 ml. Kadar glukosa darah pada kelompok positif yang diberikan obat glibenklamid mengalami penurunan yang disebabkan oleh efek hipoglikemia dari obat tersebut. Obat glibenklamid merupakan salah satu tipe obat hipoglikemia oral yang sering digunakan oleh penderita diabetes melitus yang ada di Indonesia. Perlakuan pada pemberian dosis yoghurt sari daging buah pala (1.25 ml, 2.50 ml, dan 5.0 ml) dengan rerata kadar glukosanya yaitu 132.6 mg/dL, 118 mg/dL, 106.6 mg/dL yang dimana ketiga perlakuan tersebut diberikan pemberian yoghurt sari daging buah pala sebagai aktivitas penurunan kadar glukosa darah. Menurut Phytochemistry (2016), buah pala dapat memberikan manfaat antiinflamasi pada orang dengan kondisi seperti diabetes, penyakit jantung, dan radang sendi. Ekstrak pala menunjukkan sifat antidiabetes dengan mengendalikan hiperglikemia pada tikus diabetes yang diinduksi secara artifisial. Pala dipastikan memperbaiki kondisi hiperglikemik dan metabolisme asam lemak tidak teratur pada hewan model tikus.

Buah pala memiliki beberapa komponen bioaktif yang telah terbukti membantu dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu minyak atsiri. Minyak atsiri bukanlah senyawa tunggal, tetapi tersusun dari beberapa komponen yang secara garis besar terdiri dari kelompok terpenoid dan fenilpropanoid, berdasarkan awal terjadinya minyak atsiri dalam tanaman. Fenilpropanoid merupakan suatu kelompok penting dari metabolit sekunder tanaman dengan kerangka dasar terdiri dari cincin benzen (C6) yang terikat pada rantai samping propanoid (C3) (Liunokas dan Karwur, 2020). Selain itu, minyak atsiri juga mengandung senyawa seperti miristisin dan eugenol yang memiliki aktivitas antidiabetes. miristisin memiliki kemampuan dalam mencegah terjadinya keracunan hati oleh karbon tetraklorida pada tikus.

Selain minyak atsiri buah pala, kandungan flavonoid pada buah pala memiliki peran sebagai antioksidan yang dapat menstimulasi pemulihan sel β pankreas yang rusak. Dengan adanya regenerasi ini, maka sekresi insulin akan meningkat sehingga glukosa yang banyak di dalam darah akan masuk ke dalam sel. Senyawa ini juga dapat mengembalikan sensitifitas reseptor insulin pada sel. Selain itu, flavonoid juga meningkatkan aktivitas heptik glukokinase yang memiliki aktivitas

seperti insulin yakni menghambat fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel beta pankreas menjadi tinggi. Peningkatan kadar cAMP ini mengakibatkan terjadinya stimulasi pengeluaran protein kinase A (PKA) serta penutupan kanal K⁺ ATP dalam membran plasma sel beta. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan terbukanya kanal Ca tergantung voltasi sehingga mempercepat masuknya ion Ca ke dalam sel. Peningkatan ion Ca dalam sitoplasma sel beta ini akan menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas (Sato et al., 1999 dalam Djahi et al., 2021). Senyawa flavonoid juga secara sinergis menghambat α glukosidase dan α -amilase, yang akan menunda penyerapan glukosa di usus halus untuk menurunkan kadar glukosa darah (Beidokhti et al., 2020)

Penelitian yang dilakukan Lestari et al., (2019), menunjukkan bahwa kadar glukosa darah mengalami penurunan sebesar 20% setelah dua hari terapi, 30% setelah empat hari terapi, dan 40% setelah enam hari pengobatan dengan ekstrak buah pala. Dalam penelitian ini membuktikan bahwa yoghurt pala menurunkan kadar glukosa darah yang berhubungan dengan adanya bakteri asam laktat di dalam yoghurt yang dapat menurunkan kolesterol dan plasma lipid, sehingga meningkatkan sensitivitas insulin pankreas. Penurunan kadar glukosa darah yang terkandung pada yoghurt kplala arena adanya probiotik yang membentuk probiotik dalam usus. Hal ini meningkatkan jumlah konsumsi glukosa di dalam usus, sehingga dapat mengurangi jumlah glukosa yang diserap kedalam darah.

Selain itu, terdapat aktivitas antioksidan pada yoghurt pala dalam menurunkan kadar glukosa darah. Antioksidan berperan secara signifikan untuk meningkatkan sensitivitas reseptor insulin yang mampu memperbaiki sel beta pankreas sehingga insulin berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa darah dengan optimal dan kadar glukosanya turun. Hal ini senada dengan Winarsi et al., (2022) yang menyatakan bahwa mekanisme kerja antioksidan dalam menurunkan kadar gula darah, yaitu dengan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin dan memperbaiki fungsi sel β pankreas, sehingga insulin dapat mengontrol kadar gula darah secara optimal. Efek hipoglikemik juga terjadi melalui mekanisme kerja α -glukosidase inhibitor pada brush border usus. Hal inilah yang menyebabkan pada penelitian ini kadar glukosa darah dapat menurun dengan hasil 106.6 mg/dL dengan pemberian dosis 5.0 ml/hari selama 14 hari.

D. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan didapatkan bahwa:

1. Pemberian yoghurt sari daging buah pala terbukti berpengaruh untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* model diabetes melitus tipe 2.
2. Pemberian dosis yoghurt sari daging buah pala dapat menurunkan kadar glukosa darah yang terbaik adalah 5.0 ml.

E. DAFTAR PUSTAKA

Aji, N.P., M.S. Bachri, dan Nurkhasanah. 2019. Efek Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Dan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin pada tikus wistar yang Diinduksi Streptozitosin. *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*. 4(1):33-41

- Beidokhti, M.N., Eid H. M., Villavicencio M. L. S., Jäger A. K., Lobbens E. S., Rasoanaivo P. R., McNair L. M., Haddad P. S., Staerk. 2020. Evaluation of the antidiabetic potential of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) using assays for α -glucosidase, α -amylase, muscle glucose uptake, liver glucose production, and triglyceride accumulation in adipocytes. *Journal of Ethnopharmacology*. 257, p. 112877. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112877>.
- Djahi S. N. S., Lidia K., Pakan P. D, Amat A. L. S. 2021. Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Sereh (*Cymbopogon citratus*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih Sprague Dawley Diinduksi Aloksan. *Cendana Medical Journal*. 22(2):281-291
- Furman, B. L. 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology*. 70(1):5-47
- Gesang, K., & Abdullah, A. (2019). Biokimia Karbohidrat Dalam Perspektif Ilmu Keolahragaan (1st ed.). Penerbit Wineka Media.
- Indriaty, F., Assah, Y. F. 2015. Pengaruh Penambahan Gula Dan Sari Buah Terhadap Kualitas Minuman Serbuk Daging Buah Pala. *Jurnal Penelitian Teknologi Industri*, 7(1):49. <https://doi.org/10.33749/jpti.v7i1.4683>
- International Diabetes Federation. 2019. IDF Diabetes Atlas - eighth edition, Brussels: International Diabetes Federation
- Jaff S., Gubari M., Shab Bidar S., Djafarian K. 2022. Effect of Probiotic Supplementation on Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Controlled Trial [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2070122/v1>
- Lestari K., Diantini A., Barliana M. I., Achmad T. H., Subarnas A., Abdulah R., Lesmana R., Hwang J. K. 2019. Potensi sifat antidiabetik dan antidislipidemia yang diinduksi PPAR α/γ agonis ganda alami dari ekstrak biji pala bebas safrole (n). *Jurnal Produk Alami*. 9(3):248–253.
- Liunokas A. B., Karwur F. F. 2020. Pala (*Myristica fragrans* Houtt) sebagai bioreaktor hayati senyawa fenilpropanoid: suatu kajian pustaka. *Jurnal Biologi Udayana*. 24(2): 96-106
- Ningtyas J. C., Ramadhan A. M., Rijai L. 2017. Karakteristik dan Aktivitas Antibakteri Yoghurt Sari Buah Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Bakteri Flora Usus. *Proceeding of the 5th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman.
- Paijo A. R. H., Indriawan R. T., Karisoh M. R., Susmantoyo A. P. M., Suryanto E., Runtuwene M. R. J. 2021. Kemampuan Ekstrak Sekuensial Daging Buah Pala Sebagai Agen Hipoglikemik untuk Penyerapan Glukosa. *Chem. Prog.* 14(2):101-107
- Phytochemistry Reviews, 2016. That publishes peer-reviewed papers in six issues annually .
- Pongoh A. F., de Queljoe E., Rotinsulu H. 2020. Uji Antidiabetik Ekstrak Etanol Bunga Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacon*. 9(1):160-169
- Saputra N. T., Suartha I. N., Dharmayudha A. A. G. O. 2018. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Melitus. *Buletin Veteriner Udayana*. 10(2):116-121.
- Winarsi H., Ramadhan G. R., Dewi I. A., Hernayanti. 2022. Penurunan Kadar Gula Darah Dan Lingkar Perut Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Yogurt Kecambah Kacang Tolo (*Vigna unguiculata*). *J.Gipas*. 6(2):86-101