
Artikel Penelitian

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) HIPERGLIKEMIA
PASCA PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH GALOBA (*Hornstedtia* Sp.)**

Fidel Matulatuwa¹, Yuniasih Taihuttu², Halidah Rahawarin³

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura

²Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura

³Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura

Korespondensi: yuni.taihuttu@gmail.com

Abstrak

Hiperglikemia adalah suatu kondisi ketika gula darah puasa lebih dari 180 mg/dL. Jika tidak ditangani, hiperglikemia dapat memicu terjadinya inflamasi, memperparah cedera akut pada hati dan secara histopatologi dapat terjadi nekrosis, infiltrasi sel radang dan degenerasi yang dapat mempengaruhi fungsi hati. Buah galoba (*Hornstedtia* sp.) merupakan salah satu tanaman asal Maluku yang sering digunakan oleh masyarakat setempat untuk menghilangkan rasa lelah, meningkatkan stamina dan menurunkan kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh ekstrak etanol buah galoba (*Hornstedtia* sp.) terhadap gambaran histopatologi hepar yang bersifat eksperimental dengan post test only control group design. Mencit disiapkan sebanyak 30 ekor kemudian dibagi menjadi 6 kelompok percobaan yaitu, kontrol normal (KN), kontrol positif (K+), kontrol negatif (K-), ekstrak etanol buah galoba konsentrasi 100% (P1), konsentrasi 75% (P2), dan konsentrasi 50% (P3) yang disuntik dengan 0,1 ml streptozotocin secara intra peritoneal selama 5 hari. Kelompok K+ diberikan metformin 0,2 mL secara oral, dan pada kelompok P1, P2, dan P3 diberikan ekstrak etanol buah galoba sesuai konsentrasi yaitu 0,1 mL yang dilakukan selama 21 hari. Data hasil penelitian diamati dan dinilai menggunakan aplikasi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) dengan uji One Way ANOVA dan Kruskal Wallis. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan kondisi histopatologi hepar mencit yang diberikan ekstrak etanol buah galoba dengan konsentrasi 100%, 75%, (uji One Way ANOVA $p > 0,05$) dan 50% (uji Kruskal Wallis $p < 0,05$) dengan menunjukkan hasil yang paling efektif pada kelompok P2.

Kata kunci: Buah Galoba, Ekstrak Etanol Buah Galoba, *Streptozotocin*, Hiperglikemia, Histopatologi

Abstract

*Hyperglycemia is a condition when fasting blood sugar is more than 180 mg/dL. If left untreated, hyperglycemia can trigger inflammation, aggravate acute injury to the liver and histopathologically necrosis, inflammatory cell infiltration and degeneration can occur which can affect the function of the liver. Galoba fruit (*Hornstedtia* sp.) is one of the plants from Maluku that is often used by local people to relieve fatigue, increase stamina and lower cholesterol. This study aims to assess the effect of ethanol extract of galoba fruit (*Hornstedtia* sp.) on the histopathological picture of the hepatic which is experimental with post test only control group design. Mice were*

prepared as many as 30 heads and then divided into 6 experimental groups, namely, normal control (KN), positive control (K+), negative control (K-), galoba fruit ethanol extract concentration of 100% (P1), concentration of 75% (P2), and concentration of 50% (P3) which was injected with 0.1 ml streptozotocin intra peritoneally for 5 days. Group K+ was given metformin 0.2 mL orally, and in groups P1, P2 and P3 were given ethanol extract of galoba fruit according to the concentration of 0.1 mL which was carried out for 21 days. Data from the study were observed and assessed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) application with One Way ANOVA and Kruskal Wallis tests. The results of this study showed an improvement in the condition of hepatic histopathology of mice given ethanol extract of galoba fruit with a concentration of 100%, 75%, (One Way ANOVA test $p > 0.05$) and 50% (Kruskal Wallis test $p < 0.05$) by showing the most effective results in group P2.

Keywords: *Galoba fruit, Ethanol Extract Galoba Fruit, Streptozotocin, Hyperglycemia, Histopathology*

Pendahuluan

Peningkatan gula darah sewaktu lebih dari 125 mg/dL mengindikasikan bahwa seseorang ada dalam fase gula darah tinggi (Hiperglikemia).^{1,2} Data terbaru yang diterbitkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyatakan bahwa hampir 30,5 juta orang menderita hiperglikemia dan hampir 84 juta orang masuk pada fase prediabetes dengan prevalensi yang sama antara laki-laki dan perempuan.² Angka kejadian penyakit metabolik seperti hiperglikemia di Indonesia semakin meningkat dalam jangka waktu 10 tahun terakhir.³

Jika tidak segera ditangani, hiperglikemia dapat berujung pada kondisi diabetes melitus (DM) yang bisa memicu kerusakan pada satu atau beberapa organ.⁴ Terjadinya hiperglikemia dapat memicu perburukan cedera akut pada hepar. Hiperglikemia merusak hepar dengan cara menghambat induksi *autophagy* melalui mediasi dari AMP-activated protein kinase (AMPK) sehingga menyebabkan peningkatan aktivasi inflamasi NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 protein (NLRP3) pada sel kupfer dan peningkatan cedera hepar akut.⁵ Akibat dari cedera hepar akut dapat menunjukkan

gambaran histopatologi berupa degenerasi sel radang, nekrosis, dan degenerasi.⁶

Metformin sering digunakan untuk terapi hiperglikemia karena memiliki efek sensitisasi insulin pada kontrol glikemik untuk kasus hiperglikemia. Metformin juga telah terbukti mengurangi kebutuhan dosis insulin tanpa meningkatkan kontrol glikemik seperti konsentrasi glukosa, serta HbA1c pada diabetes tipe 1.⁹ Berbeda dengan pengobatan konvensional, pengobatan alternatif juga dapat digunakan dengan menggunakan tanaman tradisional yang mengandung antioksidan untuk mencegah dan mengobati penyakit yang mengancam jiwa.¹⁰

Adanya antioksidan dapat memperbaiki kondisi akibat stress oksidatif yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemia. Salah satu tumbuhan yang memiliki kandungan antioksidan adalah galoba. Galoba merupakan tanaman asal Maluku memiliki senyawa kimia berupa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan, antikoagulan, antihipertensi dan antiinflamasi. Literatur menyebutkan bahwa galoba juga dimanfaatkan masyarakat setempat sebagai penghilang rasa lelah, mengurangi kolesterol dan menambah stamina.¹¹

Galoba sering digunakan masyarakat setempat dikarenakan adanya beberapa senyawa kimia yang terkandung didalamnya. Senyawa kimia yang dimaksud adalah *flavonoid*, *saponin*, *alkaloid*, *tannin* dan *polifenol*. Selain pada galoba, *flavonoid* juga terdapat pada jenis-jenis tumbuhan yang mengandung senyawa metabolik sekunder.¹¹

Galoba banyak digunakan masyarakat setempat karena salah satu fungsi dari *flavonoid* adalah antioksidan.¹⁸ Antioksidan memiliki fungsi untuk mencegah oksidasi sehingga dapat memproteksi tubuh dari *Reactive Oxygen Species* (ROS).¹⁹ Radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan yang turut berkontribusi terhadap timbulnya beberapa penyakit sehingga dapat menimbulkan penuaan dini.¹¹ Buah dari tanaman ini sering juga digunakan sebagai tanaman obat bagi penyakit ginjal dan pinggang.²⁰

Metode

Digunakan 30 ekor mencit wistar jantan dewasa dengan berat badan 20-30 gr. Sampel dikelompokkan menjadi enam kelompok percobaan masing-masing berisi 4-5 ekor mencit dan diaklimatisasi selama 7 hari untuk mengadaptasikan mencit dengan kondisi lingkungan yang baru.

Galoba merupakan golongan *zingiberaceae* yang memiliki kadar antioksidan dan antiinflamasi yang dapat digunakan untuk penyakit kronis seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis dan juga depresi.²¹ Antioksidan pada *flavonoid* dapat menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh manusia. *Flavonoid* menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh manusia dengan cara menghambat *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase. Penghambatan HMG-CoA reduktase menyebabkan turunnya sintesis kolesterol dan meningkatnya jumlah reseptor LDL yang terdapat pada membrane sel hepar dan jaringan ekstra hepatic.²² Menurunnya sintesis kolesterol dan meningkatnya jumlah reseptor LDL mengakibatkan kolesterol total menurun, sehingga lipid dalam darah akan berkurang.²¹

Pengelompokkan hewan adalah sebagai berikut: KN (kontrol normal- kelompok yang tidak diberi perlakuan; K- (kontrol negatif- kelompok yang hanya diinduksi Streptozotocin/STZ, K+ (kontrol positif- kelompok yang diinduksi STZ + metformin; P1(Perlakuan 1 - kelompok yang diinduksi STZ dan diberi ekstrak etanol buah galoba

[100%]; P2(Perlakuan 2 - kelompok yang diinduksi STZ + ekstrak etanol buah galoba [75%], P3 (Perlakuan 3 - kelompok yang diinduksi STZ + ekstrak etanol buah galoba [50%]. Induksi STZ untuk menaikkan kadar gula darah diinjeksikan intraperitoneal (IP) setelah mencit dipuasakan selama 12 jam.

Sampel buah galoba yang digunakan sebanyak 5 kg dibersihkan dengan air mengalir, kemudian diangin-anginkan selama 3 hari, dirajang hingga menghasilkan potongan-potongan yang lebih kecil. Buah galoba ditimbang sebanyak 500 gram dan dimasukkan wadah kedap udara kemudian direndam dengan etanol 96% hingga mencapai volume 2000 ml.¹¹ Setelah proses perendaman dilakukan, sampel kemudian disaring kertas saring dan dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* agar ekstrak kental buah galoba dihasilkan.

Mencit K-, K+, P1, P2 dan P3 diinduksi dengan STZ yang diberikan bersifat *multiple low dose* (20 mg/kg bb selama 5 hari berturut-turut). Air minum mencit diganti dengan sukrosa 10% untuk mengatasi hipoglikemia pada mencit saat diinjeksi STZ. Pada kelompok K+ diberikan metformin 0,2 mg/kgBB *per oral*, sedangkan pada P1, P2 dan P3 diberikan ekstrak galoba selama 21 hari *per oral*.

Setelah 21 hari, masing-masing kelompok mencit dibedah, dilakukan parafinisasi, dipotong setebal 4-5 µm untuk dilihat gambaran histologi dari hepar, diwarnai hematoxylin eosin dan dinilai perubahannya berdasarkan tingkat kerusakan atau perbaikan yang terjadi dengan dan tanpa pemberian ekstrak etanol buah galoba.

Hasil

Tabel 1. Rata-rata Gula Darah Mencit

Kelompok Perlakuan	Jumlah Sampel	Rata-rata
KN	6	87 mg/dL
K+	6	92 mg/dL
K-	6	168 mg/dL
P1	6	85 mg/dL
P2	6	88 mg/dL
P3	6	84 mg/dL

Kadar gula darah puasa pada kelompok yang induksi STZ menunjukkan bahwa mencit yang tidak diberikan terapi (K-) mencapai 168 mg/dL (> 96,6 mg/dL).

Tabel 2. Angka Kejadian Infiltrasi Sel Radang

Kelompok	Angka Kejadian	Uji Statistiik
-----------------	-----------------------	-----------------------

KN	19	3,67
K+	27	4,50
K-	28	8,00
P1	30	6,83
P2	26	5,33
P3	30	6,00

Hasil uji *one way anova* menunjukkan data yang berdistribusi normal dan nilai signifikansi 0,017 atau $<0,05$ yang menunjukkan bahwa nilai rata-rata tiap kelompok berbeda secara signifikan.

Tabel 3. Angka Kejadian Nekrosis

Kelompok	Angka Kejadian	Uji Statististik
KN	0	0,00
K+	13	2,00
K-	36	10,17
P1	17	2,83
P2	12	20,00
P3	24	5,67

Hasil uji *one way anova* pada angka kejadian nekrosis menunjukkan data yang berdistribusi normal dan nilai signifikansi 0,000 atau $<0,05$ sehingga menunjukkan rata-rata tiap kelompok berbeda secara signifikan.

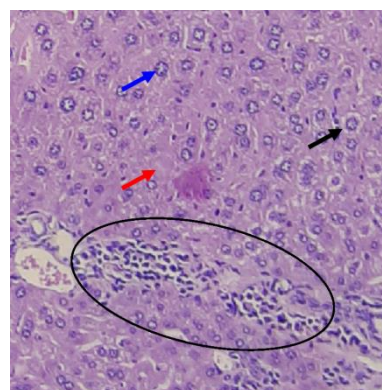
Tabel 4. Angka Kejadian Degenerasi

Kelompok	Angka Kejadian	Uji Statististik
KN	0	3,50

K+	12	18,83
K-	30	33,50
P1	16	21,67
P2	8	11,17
P3	16	22,33

Hasil dari uji *Kruskal Wallis* pada angka kejadian degenerasi mendapatkan nilai signifikansi 0,000 yang menjelaskan bahwa H_0 ditolak sehingga hasil menunjukkan ada perbedaan tiap kelompok secara signifikan.

Hasil dari pengamatan perubahan histopatologi pada setiap kelompok yaitu pada kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan pemberian ekstrak 100% (P1), perlakuan pemberian ekstrak 75% (P2), dan perlakuan pemberian ekstrak 50% (P3) dinilai dari angka kejadian infiltrasi sel radang, nekrosis, dan degenerasi kemudian dihitung rata-ratanya menggunakan SPSS.



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Hepar Mencit

Keterangan:

Panah Biru	: Hepatosit Normal
Panah Merah	: Nekrosis
Panah Hitam	: Degenerasi
Lingkaran Hitam	: Infiltrasi Sel Radang

Pembahasan

Penurunan kadar gula darah dapat dipengaruhi dengan meningkatkan metabolisme atau deposit lemak yang melibatkan pankreas dalam hal produksi insulin lewat perbaikan dari aktivitas antioksidan.⁴⁴ Penurunan kadar gula dalam darah terjadi pada kelompok mencit yang diberikan terapi menggunakan ekstrak etanol buah galoba (P1, P2 dan P3) dan metformin (K+).

Pada penelitian ini, menunjukkan angka gula darah puasa paling rendah pada kelompok perlakuan P3 dan yang paling tinggi terdapat pada kelompok perlakuan K-. Hasil dari pengukuran gula darah selanjutnya untuk kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 atau pada kelompok yang menggunakan ekstrak etanol buah galoba untuk terapi hiperglikemia pada mencit menunjukkan hasil gula darah yang rendah jika dibandingkan pada kelompok perlakuan K+ dan KN. Pengukuran gula darah puasa yang dihasilkan pada tabel 4.1 menunjukkan kerja antioksidan dari ekstrak etanol buah galoba memiliki kerja yang baik dalam membantu

menurunkan kadar gula darah puasa mencit yang dibuat hiperglikemia.

Metformin bekerja dengan cara menurunkan kadar gula darah tanpa menyebabkan hipoglikemia, lewat proses stimulasi sekresi insulin.²⁹ Pada penelitian ini menunjukkan terjadinya peningkatan angka kejadian kelainan histopatologi dan peningkatan gula darah puasa pada kelompok K- dan penurunan angka kejadian kelainan histopatologi dan penurunan gula darah puasa pada kelompok K+ yang mengindikasikan pemberian metformin pada kelompok induksi STZ dapat menurunkan angka kejadian kelainan histopatologi dan penurunan gula darah puasa. Pada kelompok ini menunjukkan perbaikan histopatologi hepar sehingga jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, menunjukkan angka kejadian yang lebih minimal dengan skor yang rendah.

Efek perubahan histopatologi dan peningkatan kadar gula darah puasa yang terjadi merupakan akibat dari induksi STZ. Efek toksik dari STZ menyerang sel β melalui GLUT2 afinitas rendah hepatosit merupakan salah satu yang sensitive terhadap STZ sehingga dapat berujung pada cedera yang dapat diamati secara histopatologi dalam sel hepar.²⁵

Hasil dari kelompok yang diperlakukan tanpa diberi terapi menunjukkan angka kejadian infiltrasi sel radang, nekrosis dan degenerasi yang paling tinggi dibanding dengan kelompok yang diberi terapi. Hasil uji anova menunjukkan bahwa kelompok K- dengan *mean* paling tinggi yaitu 8,00 pada infiltrasi sel radang, 10,17 pada nekrosis, dan 33,50 pada degenerasi, sehingga dapat menjadi patokan angka kejadian kelainan histopatologi paling tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang lain.

Pemberian ekstrak etanol buah galoba dapat mengontrol kondisi hiperglikemia sehingga kelainan seperti infiltrasi sel radang, nekrosis, maupun degenerasi dapat ditekan dan menunjukkan angka kejadian yang diminimalisir pada kelompok mencit yang diberi konsentrasi 100%, 75% dan 50%. Kerja dari antioksidan dalam ekstrak etanol buah galoba untuk mengurangi senyawa radikal bebas yang terjadi dengan cara menunda, mencegah, dan menghilangkan stres oksidatif sehingga dapat terlihat adanya perbaikan secara histopatologi pada kelompok mencit dengan pemberian ekstrak etanol buah galoba.^{40,45} Secara teoritis, perubahan proses kerusakan hepar akan dimulai dari terjadinya pembengkakan sel sebagai salah satu proses dari degenerasi.⁶

Ekstrak dari etanol buah galoba memiliki senyawa metabolik sekunder seperti flavonoid, kuinon, seskuiterpenoid dan monoterpenoid sehingga mempengaruhi terjadinya penurunan gula darah dan angka kejadian histopatologi hepar pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3. Flavonoid dikenal sebagai senyawa yang bersifat sebagai antioksidan dan antimikroba yang dapat berfungsi sebagai pembentuk kompleks dengan protein ekstraseluler yang memiliki sifat antiinflamasi. Fungsi antiinflamasi pada flavonoid ini dapat membantu mengurangi kejadian radang, meredakan rasa sakit apabila terjadi pembengkakan pada luka maupun pendarahan.²¹ Pada kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan adanya penurunan dengan skor yang rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Terjadinya perbaikan paling efektif ditunjukkan pada kelompok P2 dengan angka kejadian paling rendah dibanding dengan kelompok P1 dan P3. Hal ini dapat terjadi dengan kemungkinan penggunaan konsentrasi mineral pada aquadest yang dicampur dengan ekstrak kandungan buah dari galoba. Mineral pada aquadest memiliki kemungkinan untuk menjadi faktor peningkat properti antioksidan yang ada pada buah-buahan, yang dalam penelitian ini menggunakan ekstrak etanol buah galoba.⁴⁶

Kesimpulan

Didapatkan adanya perubahan akibat aktivitas antioksidan ekstrak etanol buah galoba sehingga menunjukkan adanya perbaikan pada gambaran histopatologi hepar mencit. Gambaran histopatologi paling sedikit ditunjukkan pada kelompok Perlakuan 2 yang diberi pemberian ekstrak etanol buah galoba dengan konsentrasi 75%.

Pustaka

1. Fahmi NF, Firdaus N, Putri N. Pengaruh Waktu Penundaan Terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode POCT Pada Mahasiswa. *J Nurs Update*. 2020;11(2):1–11.
2. Mouri M, Badireddy M. Hyperglycemia [Internet]. National Library of Medicine. 2022 [dikutip 19 Maret 2023]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>
3. Pujiastuti DR, Karwur FF. The Relationship Between Of Hyperuricemia With Hyperglycemia In Javanese Men. *J Ilmu Kesehat Masy*. 10 November 2017;8(3):160–8.
4. Dewi NH, Rustiawati E, Sulastri T. Analisis Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Hiperglikemia Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Poliklinik Penyakit Dalam Rsud Dr. Dradjat Prawiranegara Serang. *J Ilm Keperawatan*. Desember 2021;2(3):27–35.
5. Hyperglycemia aggravates acute liver injury by promoting liver-resident macrophage NLRP3 inflammasome activation via the inhibition of AMPK/mTOR-mediated autophagy induction. *Natl Cent Biotechnol Inf*. 2020;98(1):54–66.
6. Agata A, Widiastuti EL, Susanto GN, S. Respon Histopatologis Hepar Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo(α)Piren terhadap Pemberian Taurin dan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*). *J Nat Indones*. 31 Maret 2017;16(2):54.
7. Simatupang A. Monografi. Farmakologi Klinik Obat-obatan Diabetes Melitus Tipe 2. Kurniyanto (last), editor. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia; 2019.
8. Anisya K, Robiyanto R, Nurmainah N. Profil Penggunaan Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus Gestasional di Puskesmas Wilayah Kecamatan Pontianak Kota. *Indones J Clin Pharm [Internet]*. 1 Maret 2019 [dikutip 5 Mei 2023];8(1). Tersedia pada: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/15796>
9. Beysel S, Unsal IO, Kizilgul M, Caliscan M, Ucan B, Cakal E. The effects of metformin in type 1 diabetes mellitus [Internet]. National Library of Medicine. 2018 [dikutip 14 September 2022]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771191/#:~:text=Metformin%20has%20been%20shown%20to%20have%20an%20insulin%20sensitizing%20effect,4%2C%2020%2C%2021%5D>.
10. Mohamed J, H. NNA, H. ZA, B. BS. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 15 Mei 2016;16(2):e132-141.
11. Popala JS, Mongi J, Tulandi S, Montolalu F. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Pining Bawang (*Horntedtia alliacea*). *Biofarmasetikal Trop*. 29 April 2022;5(1):18–28.
12. Yuniastuti A, Susanti R, Iswari RS. Efek Infusa Umbi Garut (*Marantha arundinaceae* L) Terhadap Kadar Glukosa dan Insulin Plasma Tikus yang Diinduksi

- Streptozotocyn. J MIPA Univ Semarang. 2018;41(1):34–9.
13. Tiurma JR, Syahrizal. Obesitas Sentral dengan Kejadian Hiperglikemia pada Pegawai Satuan Kerja Perangkat Daerah. HIGEIA J Public Health Res Dev. 2021;5(3):354–64.
 14. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. Diabetes Care. 1 April 2017;40(4):444–52.
 15. Dhataria K, Corsino L, Umpierrez G. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients [Internet]. National Library of Medicine. 2020. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>
 16. Maulina M. Zat-zat yang memperngaruhi histopatologi hepar. Unimal Press; 2018. 16–20 hlm.
 17. Mertens J, De Block C, Spinhoven M, Driessen A, Francque SM, Kwanten WJ. Hepatopathy Associated With Type 1 Diabetes: Distinguishing Non-alcoholic Fatty Liver Disease From Glycogenic Hepatopathy. Front Pharmacol. 25 Oktober 2021;12:768576.
 18. Elim HI, Mapanawang AL. The Attractive Differences Of Two Types Of Herbal Medicine From Zingiberaceae Fruit (Golobe Halmahera). Int J Health Med Curr Res. Maret 2018;3(1):826–33.
 19. Idacahyati K, Nurhasanah HH, Gustaman F. Uji Aktivitas Nefroprotektor Ekstrak Etil Asetat Buah Pining Bawang (*Hornstedtia alliacea*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Gentamisin. 2021;
 20. Dunggio ARS. Model latihan fisik jalan kaki dengan pemberian jus galoba terhadap komposisi lemak tubuh dan status antioksidan pada wanita usia >55 tahun. AcTion Aceh Nutr J. 28 Mei 2021;6(1):41.
 21. Gustaman F, Wulandari WT, Nurviana V, Idacahyati K. Antioxidant Activity Of Pining (*Hornstedtia alliacea*). J Ilm Farm Bahari. 2020;11(1):8.
 22. Syachriyani (last), Firmansyah, La Mamin M. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pining (*Hornstedtia alliacea*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Pharmacol Pharm Sci J. Juni 2022;1(1):37–42.
 23. Munjiati NE. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Meditory J Med Lab. 25 Juni 2021;9(1):62–7.
 24. Dewangan H, Tiwari RK, Sharma V, Shukla SS, Satapathy T, Pandey R. Past and Future of in-vitro and in-vivo Animal Models for Diabetes: A Review. Indian J Pharm Educ Res. 30 Desember 2017;51(4s):s522–30.
 25. Akanada SR, Rahman I, Das S, Hoque DM. Mechanism of Streptozotocin while causing Diabetes Mellitus. J Emerg Technol Adn Innov Res JETIR. 2023;10(2).
 26. Pratiwi EC, Trinovita E, Toemon AI. Hubungan Model Hewan Coba (Faktor Jenis Kelamin dan Hormon) pada Sensitivitas Induksi Streptozotocin sebagai Agen Diabetogenik. J Surya Med. 1 Februari 2022;7(2):132–41.
 27. Wahyuningrum MR, Probosari E. Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Tikus Sprague Dawley Dengan Hiperkolesterolemia. J Nutr Coll. 4 Oktober 2012;1(1):192–8.
 28. Nugrahani SS. Ekstrak Akar, Batang, Dan Daun Herba Meniran Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah. KEMAS. 2012;8(1):51–9.
 29. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Majority. 2016;6(1):55–9.
 30. Pertiwi MBB, Indahyani DE, Praharani D. Level Glukosa Darah pada Mencit Diabetes Setelah Pemberian Ekstrak

Rumput Laut Coklat (Phaeophyta). E-J Pustaka Kesehat. 2021;9(2):84–9.

31. Al-Ani IM, Abired AN, Mustafa BE, Wahab ENA, Azzubaidi MS. Effect of Flaxseed Extract on the Liver Histological Structure in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Dep Basic Med Sci Kulliyah Med. 2017;16(1):91–8.

32. Chen HY, Hong YH, Chiang YF, Wang KL, Huang TC, Ali M, dkk. Effects of Rice-Husk Silica Liquid in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. Metabolites. 12 Oktober 2022;12(10):964.

33. Lee YS, Eun HS, Kim SY, Jeong JM, Seo W, Byun JS, dkk. Hepatic immunophenotyping for streptozotocin-induced hyperglycemia in mice. Sci Rep. Agustus 2016;6(1):30656.

34. Andreas H, Trianto HF, Ilmiawan MI. Gambaran Histologi Regenerasi Hati Pasca Penghentian Pajanan. Fak Kedokt Univ Tanjungpura. 2015;3(1):29–36.

35. Indah Sari NK. Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*). J Kim Ris. Desember 2017;2(2):123–30.

36. Swarayana IMI, Sudira IW, Berata IK. Perubahan Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diberikan Ekstrak Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*). 2012;4.

37. Yurista SR, Ferdian RA, Sargowo D. Principles of the 3Rs and ARRIVE Guidelines in Animal Research. Indones J Cardiol. 18 April 2017;156–63.

38. Hayati JI ilmu. Berita Biologi. J Ilmu-Ilmu Hayati LIPI. Desember 2020;19(3B):361–489.

39. Kurniawan IWAY, Ngurah Intan W, Ni Wayan S. Histologi Hati Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diberi Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*). J Symbiosis. September 2014;2(2):226–35.

40. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. KELUWIH J Kesehat Dan Kedokt. 17 Desember 2019;1(1):48–52.

41. Pidada IAA, Setiasih NLE, Winaya IBO. Daun Kelor Memperbaiki Histopatologi Hati Tikus Putih Yang Mengalami Diabetes Melitus. Bul Vet Udayana. 2018;10(1):50–6.

42. Widiastuti EL, Khairani IA, Cristianto Y, Nurcahyani E, Nurcahyani N. Efek Ekstrak Metanol Daun Jeruju, Lamun, Dan Taurin Terhadap Darah, Serta Histopatologi Hepar Mencit Jantan Yang Diinduksi Benzo(A)Piren. Jur Biol Fak Mat Dan Ilmu Pengetah Alam Univ Lampung. 2018;

43. Makiyah A, Khumaisah LL. Studi Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar yang Diinduksi Aspirin Pascapemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis Bl.*) Selama 7 Hari. Maj Kedokt Bdg. 2018;50(2):93–101.

44. Oshiomame Unuofin J, Lucky Lebelo S. Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. Natl Cent Biotechnol Inf. 13 Februari 2020;

45. Widowati W. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. JKM. 2008;7(2):1–10.

46. Arnanda QP, Nuwarda RF. Review Article: Penggunaan Radiofarmaka Teknesium-99m Dari Senyawa Glutation Dan Senyawa Flavonoid Sebagai Deteksi Dini Radikal Bebas Pemicu Kanker. Farmaka. 2019;17(2):234–43.

47. Wu T, Sakamoto M, Inoue N, Imahigashi K, Kamitani Y. Effect of Functional Water on the Antioxidant Property of Concentrated Reconstituted Juice. Foods. 21 Agustus 2022;11(16):2531.