

Potensi Fraksi Etil Asetat Pelepah Nipah (*Nypa fruticans*. Wurmb) sebagai Antihiperqlikemia pada Tikus yang Diinduksi Streptozotocin

Danang Raharjo

Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta / Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa Surakarta, Surakarta, Indonesia;
k109220001@student.ums.ac.id / danang_raharjo@udb.ac.id

Haryoto

Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia;
har254@ums.ac.id (koresponden)

Tanti Azizah Sujono

Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia;
tanti_azizah@ums.ac.id

ABSTRACT

Diabetes mellitus remains a global health challenge. In Indonesia, diabetes ranks third as a killer disease after heart disease and cancer. Flavonoids as natural antioxidants have been proven effective in reducing the pathogenesis of diabetes and its complications. Nypa fruticans is one of the plants that has the potential as an antidiabetic with high flavonoid content. The purpose of this study was to explore the potential of the ethyl acetate fraction of nipah fronds as an antidiabetic, especially in reducing blood glucose levels, stimulating insulin secretion, improving pancreatic β -cells and increasing the number of pancreatic β -cells. This study was an experimental study conducted in-vivo with a streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat model. The ethyl acetate fraction of nipah fronds with doses of 125, 250 and 500 mg/kgBW was administered to STZ-induced diabetic rats 65 mg/kgBW with glibenclamide 0.45 mg/kgBW as a comparison for 21 days with observed parameters including serum insulin levels and histopathology. The results showed that administration of the ethyl acetate fraction of nipah fronds at doses of 250 and 500 mg/kgBW caused a significant decrease ($p < 0.05$) in blood glucose levels with a significant increase ($p < 0.05$) in serum insulin levels compared to the negative control. In a histopathological study of the pancreas, the ethyl acetate fraction showed a regenerative effect on pancreatic β -cells by reducing the degree of insulinitis and significantly increasing ($p < 0.05$) the number of pancreatic β -cells in the islets of Langerhans compared to the negative control. Based on these results, it can be concluded that administration of the ethyl acetate fraction of nipah fronds exhibits antihyperglycemic activity by regenerating pancreatic β -cells and increasing the number of pancreatic β -cells, thereby increasing serum insulin levels.

Keywords: *Nypa fruticans* Wurmb; antidiabetic; insulin secretion; insulinitis; pancreatic β -cells

ABSTRAK

Diabetes mellitus masih menjadi tantangan kesehatan secara global. Di Indonesia, diabetes menduduki peringkat ketiga sebagai penyakit pembunuh setelah penyakit jantung dan kanker. Flavonoid sebagai antioksidan alami terbukti efektif dalam mengurangi patogenesis diabetes dan komplikasinya. *Nypa fruticans* merupakan salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes dengan kandungan tinggi flavonoid. Tujuan penelitian ini adalah mengeksplorasi potensi fraksi etil asetat pelepah nipah sebagai antidiabetes khususnya dalam menurunkan kadar glukosa darah, stimulasi sekresi insulin, perbaikan sel β -pankreas dan peningkatan jumlah sel β -pankreas. Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang dilakukan secara in-vivo dengan model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ). Fraksi etil asetat pelepah nipah dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/kgBB diberikan pada tikus diabetes yang diinduksi STZ 65 mg/kg BB dengan glibenclamide 0,45 mg/kgBB sebagai pembanding selama 21 hari dengan parameter yang diamati meliputi kadar insulin serum, dan histopatologi pankreas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB menyebabkan penurunan signifikan ($p < 0,05$) kadar glukosa darah dengan peningkatan signifikan ($p < 0,05$) kadar insulin serum jika dibandingkan dengan kontrol negatif. Dalam studi histopatologi pankreas fraksi etil asetat menunjukkan efek regenerasi sel β -pankreas dengan menurunkan derajat insulinitis dan peningkatan secara signifikan ($p < 0,05$) jumlah sel β -pankreas pulau Langerhans jika dibanding kontrol negatif. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah menunjukkan aktivitas antihiperqlikemik dengan meregenerasi sel-sel β -pankreas dan meningkatkan jumlah sel β -pankreas, sehingga meningkatkan kadar insulin serum.

Kata kunci: *Nypa fruticans* Wurmb; antidiabetes; sekresi insulin; insulinitis; sel β -pankreas

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kronis yang secara signifikan menjadi tantangan kesehatan secara global, termasuk Indonesia. Hiperqlikemia kronis dapat menyebabkan berbagai komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang merusak kualitas hidup dan meningkatkan risiko morbiditas serta mortalitas.⁽¹⁾ *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa 537 juta orang (10,5%) di seluruh dunia menderita diabetes dan akan meningkat menjadi 783 juta (12,2%) pada tahun 2045.⁽²⁾ Diabetes di Indonesia diperkirakan akan mencapai 28,57 juta penderita pada tahun 2045, meningkat 47% dari 19,47 juta pada tahun 2021, sehingga menjadikannya penyakit pembunuh ketiga setelah penyakit jantung dan kanker.⁽³⁾

Diabetes ditandai oleh kadar gula darah yang tinggi (hiperqlikemia) akibat gangguan dalam sekresi insulin (defisiensi insulin), respon tubuh terhadap insulin (resistensi insulin), atau keduanya.⁽⁴⁾ Kelainan metabolik ini mengakibatkan berbagai komplikasi baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler yang mempengaruhi beberapa organ, termasuk ginjal, jantung, kulit, dan otak. Hiperqlikemia pada tingkat lanjut mengakibatkan kerusakan pembuluh darah dan menyebabkan gangguan makrovaskuler (aterosklerosis), mikrovaskuler (retinopati dan nefropati) dan penurunan rasio HDL/LDL serum.⁽⁵⁾ Secara umum, DM dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe 1 dan

tipe 2. DM tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel β -pankreas yang berfungsi untuk memproduksi insulin, sedangkan DM tipe 2 umumnya terjadi akibat resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin. Stres oksidatif dianggap sebagai faktor kunci dalam patogenesis dan perkembangan diabetes serta komplikasi vaskularnya. Hiperglikemia kronis meningkatkan stres oksidatif dan produksi spesies oksigen reaktif di mitokondria, yang berperan dalam disfungsi sel β dan resistensi insulin, serta memicu perkembangan komplikasi diabetes, seperti nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular.⁽⁶⁾ Dalam kondisi ini, sel β pankreas mengalami disfungsi yang ditandai dengan penurunan sekresi insulin akibat berkurangnya massa sel β , meskipun sel β masih dapat mengeluarkan insulin dalam jumlah terbatas.⁽⁷⁾ Disfungsi sel β juga berkontribusi pada resistensi insulin perifer, terutama pada jaringan otot dan adiposa. Secara bertahap, disfungsi sel β yang berkepanjangan menyebabkan penurunan jumlah sel β dan ekspresi transporter glukosa tipe 2 (GLUT2) di pankreas. Penurunan jumlah sel β pankreas yang sehat mengurangi kemampuan tubuh untuk memproduksi insulin secara efektif, yang semakin memperburuk kondisi diabetes.⁽⁸⁾ Oleh karena itu, upaya untuk memperbaiki fungsi sel β pankreas, meningkatkan sekresi insulin, dan mengatur transportasi glukosa dalam tubuh menjadi fokus utama dalam manajemen diabetes. Antioksidan alami seperti flavonoid telah terbukti memiliki efektif dalam pengelolaan diabetes melitus melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan penyerapan glukosa di usus, peningkatan pengambilan glukosa oleh sel perifer, stimulasi sekresi insulin dari sel β -pankreas, dan perlindungan sel β -pankreas dari kerusakan.⁽⁹⁾ Hal ini menimbulkan hipotesis bahwa suplementasi antioksidan bermanfaat dalam memberikan kemoproteksi terhadap patogenesis diabetes dan komplikasinya.

Nypa fruticans atau lebih dikenal sebagai nipah merupakan salah satu tanaman mangrove endemik Indonesia yang berpotensi digunakan dalam pengobatan diabetes dengan kandungan tinggi flavonoid.⁽¹⁰⁾ Aktivitas antidiabetes nipah melalui 2 mekanisme yaitu dengan menunda penyerapan karbohidrat di usus kecil melalui penghambatan selektif transporter glukosa usus, sehingga menekan hiperglikemia postprandial dan penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase serta α -amilase yang berperan penting dalam degradasi karbohidrat kompleks menjadi monosakarida sederhana.⁽¹¹⁾ Pemberian ekstrak air cuka nipah dalam dosis 1000 mg/kg pada tikus Sprague-Dawley jantan dewasa secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah. Dalam studi sub-akut diabetes, ekstrak air NPV menunjukkan efek penurunan glukosa darah yang paling menonjol (56,6%) dan peningkatan yang signifikan dalam kadar insulin serum (79,8%).⁽¹²⁾ Pemberian ekstrak metanol pelepah dan ranting nipah dapat merangsang fungsi residual sel pankreas, menghasilkan efek antihiperglikemik melalui mekanisme ekstra pankreas, dan meningkatkan penggunaan glukosa perifer.⁽¹³⁾ Ekstrak air cuka nipah meningkatkan sekresi insulin sebesar 13,6 % dibandingkan dengan kontrol. Studi histologi dan imunohistokimia sel β pankreas pemberian ekstrak air cuka nipah meningkatkan perbaikan dan sekresi insulin di sel β pankreas pankreas.⁽¹⁴⁾ Dalam penelitian lain pemberian ekstrak etanol pelepah nipah dapat menurunkan hiperglikemia postprandial pada penderita diabetes tipe 2 dengan indeks glikemik sedang.⁽¹⁵⁾ Kandungan flavonoid seperti kuersetin, eriodictyol, katekin, hidrokuinon, apigenin, kamferol, antosianin dan rutin mendukung potensi tumbuhan nipah sebagai antidiabetes.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Katekin sebagai senyawa mayor dari *Nypa fruticans* bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan sekresi insulin, peningkatan aktivitas glikogen sintase dalam meningkatkan sintesis glikogen dalam meningkatkan sintesis glikogen, peningkatan jumlah islet langerhans pankreas, perbaikan sel β dari kerusakan, menyeimbangkan mikroba usus, dan meningkatkan sekresi hormon usus terkait glukosa.^(19,20)

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi fraksi etil asetat dari pelepah nipah terhadap aktivitas antihiperglikemia, sekresi insulin, dan regenerasi sel β -pankreas pada tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat ditemukan bukti ilmiah yang mendukung penggunaan *Nypa fruticans* sebagai terapi alternatif untuk diabetes, serta memberikan wawasan baru tentang pemanfaatan tanaman lokal sebagai sumber obat antihiperglikemia yang aman dan efektif. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada pengembangan terapi diabetes berbasis tanaman yang lebih terjangkau dan minim efek samping, serta membuka peluang untuk riset lebih lanjut mengenai tanaman nipah dalam bidang farmasi.

METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang bertujuan untuk mengkaji mekanisme aksi antidiabetes dari fraksi etil asetat pelepah nipah (*Nypa fruticans*. Wurmb) khususnya dalam menurunkan kadar glukosa darah, stimulasi sekresi insulin, perbaikan sel β -pankreas dan peningkatan jumlah sel β -pankreas. Sampel pelepah nipah didapatkan dari pantai Bugel, Kecamatan Panjatan, Kabupaten Kulon Progo, Daerah Istimewa Yogyakarta (-7.5833032, 110.8173056) dan dideterminasi di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan dengan Nomor 190/Lab.Bio/B/III/2023. Pengujian antidiabetes dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Histopatologi pankreas dilakukan di Laboratorium Histopatologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Material yang disiapkan adalah serbuk pelepah nipah, etanol 96%, tikus putih jantan galur Wistar, aquadest, etil asetat (teknis), n-heksana (teknis), Streptozotocin (Sigma Aldrich), Nicotinamide (Sigma Aldrich), NaCl 0,9% (Otsuka), Carboxymethyl Cellulose (Na-CMC), Glibenclamide (Sigma Aldrich), Kit Elisa (Rats-INS Elisa Kit 96T, Cina), GlucoDr. auto™ Blood Glucose Monitoring System type AGM-4000, buffer neutral formalin (BNF) 10%, alkohol absolut, xylol, Hematoxylin Eosin.

Dalam proses ekstraksi dan fraksinasi, sebanyak 500 g serbuk pelepah nipah diekstraksi menggunakan metode maserasi menggunakan etanol 96% sebagai pelarut sebanyak 3,5 L. Pelarut diganti setiap 24 jam, sedangkan proses ekstraksi diulang sebanyak tiga kali. Maserat disaring menggunakan corong buchner dan ditampung. Filtrat hasil maserasi dipisahkan menggunakan rotary evaporator kemudian dikentalkan di atas penangas air pada suhu 60°C.

Fraksinasi dilakukan menggunakan metode ekstraksi cair-cair dengan heksana, etil asetat dan air sebagai pelarut. Sebanyak 20 g ekstrak dilarutkan dengan 150 mL pelarut campuran etanol 96% dan aquadest (1:1). Selanjutnya dipartisi menggunakan heksana (3 x 150 mL). Fraksi heksana dipisahkan dan diuapkan hingga

didapatkan fraksi heksana (5,3 g). Lapisan air selanjutnya dipartisi menggunakan etil asetat (3 x 150 mL) selanjutnya dipisahkan dan diuapkan hingga didapatkan fraksi etil asetat (6,1 g). Lapisan air yang tersisa selanjutnya dipisahkan dan diuapkan hingga didapatkan fraksi air (8,5 g).

Skrining fitokimia fraksi etil asetat pelepah nipah dilakukan untuk menunjukkan ada atau tidaknya alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid dan terpenoid/steroid, seperti yang dijelaskan sebelumnya,⁽²¹⁾ dengan rincian sebagai berikut:

- 1) Uji Alkaloid: Sebanyak 1 g fraksi dilarutkan dalam 10 mL kloroform dan disaring. Hasil saringan selanjutnya dibagi menjadi 3 tabung reaksi dan masing-masing tabung ditambahkan 5 tetes pereaksi Dragendorff, Wagner dan Mayer. Hasil positif apabila terbentuk endapan berwarna merah dengan pereaksi Dragendorff, endapan putih dengan pereaksi Mayer dan endapan kuning dengan pereaksi Wagner.
- 2) Uji Saponin: Sebanyak 1 mL larutan fraksi ditambahkan 9 mL aquades dan dikocok kuat selama 30 detik menghasilkan pembentukan busa yang stabil, yang menunjukkan adanya saponin.
- 3) Uji Tanin: Sebanyak 2 mL larutan fraksi ditambahkan 5 tetes timbal asetat 10%, terbentuknya endapan putih menunjukkan adanya tanin.
- 4) Uji Fenol: Sebanyak 0,5 g ekstrak dilarutkan dalam 5 mL aquadest, selanjutnya ditambahkan 5 tetes larutan FeCl₃ 1%, terjadinya warna hijau tua atau hitam menunjukkan adanya senyawa fenolik
- 5) Uji Flavonoid: Sebanyak 0,5 g ekstrak dilarutkan dalam 5 mL etanol, selanjutnya tambahkan sedikit serbuk magnesium dan 1 mL larutan H₂SO₄ pekat, terjadinya perubahan warna merah, kuning atau jingga menunjukkan reaksi positif terhadap flavonoid.
- 6) Uji Steroid/Terpenoid: Sebanyak 0,5 g dilarutkan dalam 0,5 ml kloroform, kemudian ditambahkan 0,5 ml anhidrida asam asetat dan ditetesi dengan 2 ml H₂SO₄ pekat hati-hati melalui dinding tabung reaksi. Hasil positif triterpenoid bila terbentuk cincin kecoklatan atau violet. Hasil positif steroid bila terbentuk warna hijau kebiruan.

Dalam persiapan hewan uji, tikus yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan berat 180-250 g dengan umur 3-4 bulan yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Sebelum percobaan, tikus terlebih dahulu diaklimatisasi selama tiga hari, hewan ditempatkan di ruang transit hewan dan diberi makanan dan air standar secukupnya. Prosedur percobaan telah disetujui oleh Komite Etik Hewan, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor: 15/Ka.Kom.Et/70/KE/XII/2024. Induksi tikus diabetes menggunakan STZ 65 mg/kg bb tikus dan nikotinamid 230 mg/kgBB secara intraperitoneal dengan dosis 125 mg/kg BB yang dilarutkan dalam 0,9% NaCl. Tikus diberikan larutan gula 5% setelah 8-9 jam induksi. 96 jam setelah induksi dilakukan pengecekan glukosa darah dengan glucometer (GlucoDr. AutoTM, Model AGM 4000, Korea). Tikus yang memiliki glukosa darah besar dari 200 mg/dL digunakan untuk penelitian.

Dalam pengujian antihiperlipidemik fraksi etil asetat pelepah nipah, sebanyak 30 ekor tikus normal digunakan dan dibagi secara acak ke dalam 6 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok yang ditetapkan adalah: kontrol normal; kontrol diabetes: tikus diabetes + Na-CMC 0,5 % (10 mL/kg bb); kontrol positif: tikus diabetes + glibenclamide (0,45 mg/kg bb); perlakuan I: tikus diabetes + fraksi etil asetat (125 mg/kg bb); perlakuan II: tikus diabetes + fraksi etil asetat (250 mg/kg bb); dan perlakuan III: tikus diabetes + fraksi etil asetat (500 mg/kg bb).⁽¹⁴⁾

Perlakuan oral diberikan dua kali sehari, dengan interval pemberian dosis 12 jam selama 21 hari. Kadar glukosa darah dicatat pada hari ke-0, 7, 14, dan 21 setelah puasa semalaman. Pada akhir penelitian (hari ke 22), tikus dianestesi menggunakan kloroform dan dibedah, sampel darah diambil melalui tusukan jantung untuk analisis insulin. Pengukuran kadar insulin darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dilakukan dengan menggunakan Elisa Insulin Kit yang bermerk BT Lab® dan Elisa reader bioMérieux® 270 setelah 14 hari perlakuan. Pankreas di eksisi untuk studi histopatologi pankreas. Pewarnaan histopatologi pankreas menggunakan pewarnaan HE atau kepanjangan dari Hematoxylin-Eosin. Penghitungan total sel beta pankreas dan insulinitis pankreas dilakukan dengan perbesaran 400 kali.⁽²²⁾ Skor 0 yaitu tidak ada nekrosis sel pankreas, skor 1 yaitu ¼ total nekrosis sel pankreas, skor 2 yaitu ½ total nekrosis sel pankreas, skor 3 yaitu ¾ total nekrosis sel pankreas dan skor 4 yaitu nekrosis seluruh sel pankreas.⁽²³⁾

Data yang diperoleh berupa kadar glukosa darah, persentase penurunan glukosa darah, jumlah sel-β pankreas dan kadar insulin serum, dinyatakan dalam *mean ± standard error (S.E.M.)*. Data dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* yang dilanjutkan *post hoc* dan diikuti dengan uji DMRT menggunakan *software SPSS 25*. Analisis jumlah sel β pankreas dilakukan secara histopatologi dan dibaca dengan *software* QuPath 0.5.1.

HASIL

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kelompok senyawa yang terdapat dalam fraksi etil asetat pelepah nipah untuk memastikan keberadaan senyawa antidiabetes. maka yang mungkin, dilakukan penyelidikan lebih lanjut. Dari hasil skrining fitokimia yang disajikan dalam tabel 1 fraksi etil asetat pelepah nipah positif mengandung senyawa golongan flavonoid, fenolik, saponin dan tanin.

Tabel 1. Skrining fitokimia fraksi etil asetat pelepah nipah

Kelompok senyawa	Reagent	Hasil
Alkaloid	Mayer	-
	Dragendorff	-
	Wagner	-
Steroid	Asam asetat anhidrat + H ₂ SO ₄ pekat	-
Terpenoid	Asam asetat anhidrat + H ₂ SO ₄ pekat	-
Flavonoid	Serbuk Mg + H ₂ SO ₄ pekat	+
Fenolik	1% FeCl ₃	+
Saponin	Aquadest	+
Tanin	Timbal asetat 10 %	+

Tabel 2. Pengaruh pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah selama 21 hari terhadap kadar glukosa darah dan kadar insulin serum tikus diabetes yang diinduksi STZ

Perlakuan	Kadar glukosa darah (mg/dL)		Penurunan glukosa darah (%)	Kadar insulin plasma (μIU/mL)	Berat Badan (g)	
	Hari ke 0	Hari ke 21			Hari ke 0	Hari ke 21
Kontrol normal	73,2 ± 1,655	75 ± 4,035a	-2,52 ± 3,569a	9,12 ± 0,217c	187,42 ± 2,21	206,6 ± 7,52b
Kontrol diabetes (KD)	246,6 ± 11,129	260 ± 15,225d	-7,22 ± 9,631a	4,39 ± 0,060a	192,35 ± 5,09	150 ± 4,27a
Kontrol Positif (KP)	237,6 ± 14,412	113,8 ± 5,282b	56,85 ± 1,715c	8,63 ± 0,234c	208,21 ± 5,3	194,62 ± 2,75b
Dosis 125 mg/kg.bb (P1)	265,6 ± 8,927	202 ± 3,996c	16,94 ± 1,362b	5,87 ± 0,073b	201,28 ± 3,87	160,03 ± 1,99a
Dosis 250 mg/kg.bb (P2)	269,4 ± 8,306	130 ± 4,175b	48,94 ± 1,095b	6,79 ± 0,047b	192,06 ± 3,73	170,28 ± 4,49b
Dosis 500 mg/kg.bb (P3)	275,2 ± 9,112	120,2 ± 0,705b	52,53 ± 0,336b	8,10 ± 0,060c	195,15 ± 3,18	175,47 ± 4,62b

Keterangan: Data dinyatakan sebagai *mean ± SEM*, n = 5. Superscript berbeda menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok (p < 0,05)

Kadar glukosa darah dan insulin serum diamati setelah pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah satu kali sehari selama 21 hari terhadap tikus diabetes yang diinduksi STZ disajikan dalam Tabel 2. Pada awal perlakuan (hari ke-0), seluruh kelompok tikus yang telah diinduksi STZ menunjukkan kadar glukosa darah puasa >200 mg/dl, mengonfirmasi diabetes. Rerata kadar glukosa darah awal kelompok KD, KP, P1, P2, dan P3 adalah 246,6±11,129; 237,6±14,412; 265,6±8,927; 269,4±8,306; dan 275,6±9,112 mg/dL. Dalam Tabel 1, paska 21 hari pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah pada dosis 125, 250 dan 500 mg/kgbb menunjukkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah tergantung dosis, penurunan glukosa darah maksimum diamati pada tikus diabetes yang diobati dengan dosis tertinggi (500 mg/kgbb), diikuti dosis 250 mg/kgbb. Penurunan kadar glukosa darah kedua dosis tersebut masing-masing sebesar 48,94% dan 52,53%. Sedangkan pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah dengan dosis 125 mg/kgbb gagal menormalkan kadar glukosa darah, disebabkan kadar glukosa darah di atas 200 mg/dL setelah 21 hari pengobatan. Kadar glukosa darah yang secara konsisten di atas 200 mg/dl pada tikus merupakan indikator kuat adanya gangguan metabolisme glukosa dalam hal dianggap sebagai diabetes. Glibenclamide dengan dosis 0,45 mg/kgbb sebagai kontrol positif mampu menurunkan kadar glukosa darah sebesar 56,53 % pada hari ke 21. Penurunan kadar glukosa darah paling besar diamati pada kelompok P3 (52,53%) dan P2 (48,94%), yang sebanding dengan kontrol positif (KP: 56,85%), menunjukkan bahwa fraksi etil asetat pelepah nipah memiliki potensi antidiabetes yang kuat, terutama pada dosis tinggi.

Pengukuran kadar insulin serum dilakukan menggunakan metode ELISA pada akhir perlakuan. Kadar insulin plasma mencerminkan fungsi sel β pankreas. Tabel 2 menunjukkan kadar insulin plasma kelompok KD menurun drastis (4,39±0,060 μUI/mL), menunjukkan kerusakan fungsi pankreas akibat induksi STZ. Sebaliknya, kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan kadar insulin yang bermakna dibandingkan KD (p < 0,05), dengan peningkatan paling tinggi terjadi pada kelompok P3 (8,10±0,060 μg/L), mendekati kadar normal. Glibenclamide sebagai kontrol positif (8,63±0,234 μUI/mL) memberikan peningkatan signifikan jika dibandingkan dengan kontrol diabetes (KD). Glibenclamide merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea, dengan mekanis meningkatkan sekresi insulin sel β pankreas dan mengurangi glukosa darah puasa pada tikus.

Seperti yang telah diprediksi, tikus kontrol diabetes mencatat penurunan berat badan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol normal pada hari ke-21 (p < 0,05). Kelompok kontrol positif yang diobati dengan glibenclamide hanya mengalami penurunan berat badan yang ringan dan tidak signifikan pada akhir penelitian (hari ke-21). Kelompok yang diobati dengan fraksi etil asetat pelepah nipah hanya sedikit mengalami penurunan berat badan pada hari ke-21 jika dibandingkan dengan kontrol normal terutama pada dosis 250 dan 500 mg/kgbb.

Analisis hubungan antara kadar insulin dan kadar glukosa menunjukkan korelasi negatif, yang mengindikasikan bahwa peningkatan insulin berasosiasi dengan penurunan kadar glukosa darah (r = -0,89, p < 0,05). Hal ini memperkuat dugaan bahwa fraksi etil asetat mendukung peningkatan aktivitas pankreas.

Tabel 3. Pengaruh pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah selama 21 hari terhadap jumlah sel β dan insulinitis pankreas tikus diabetes yang diinduksi STZ

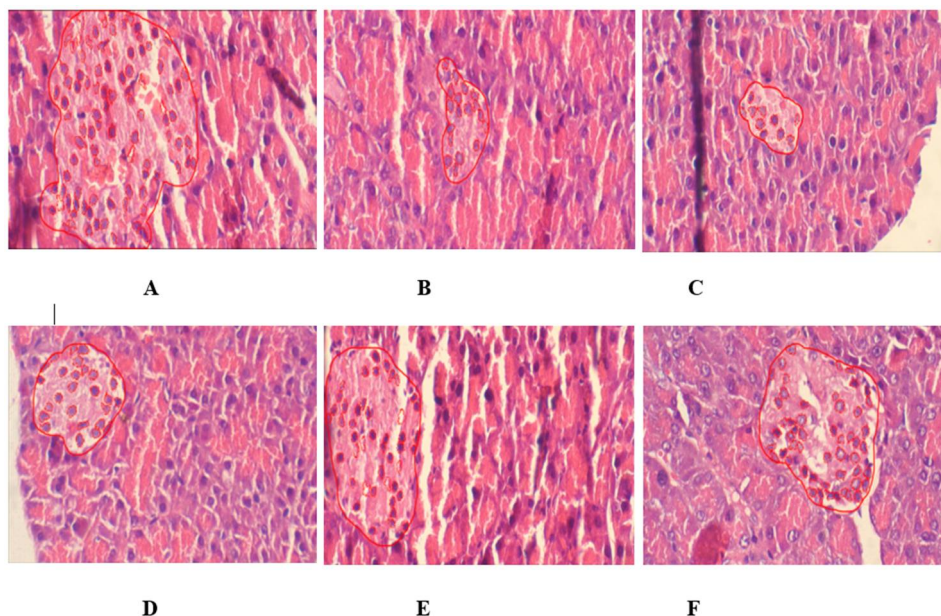
Perlakuan	Jumlah sel β	Derajat insulinitis
Kontrol normal	153,60 ± 1,400d	0 ± 0
Kontrol diabetes (KD)	22,60 ± 0,927a	2,2 ± 0,374a
Kontrol positif (KP)	97,80 ± 0,800a	1,8 ± 0,245a
Dosis 125 mg/kg.bb (P1)	46,20 ± 1,068a	1,9 ± 0,245a
Dosis 250 mg/kg.bb (P2)	92,20 ± 1,393b	1,4 ± 0,548b
Dosis 500 mg/kg.bb (P3)	108,40 ± 1,913c	0,8 ± 0,200c

Keterangan: Data dinyatakan sebagai *mean ± SEM*, n = 5. Superscript berbeda menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok (p < 0,05)

Histopatologi pankreas merupakan parameter kunci untuk mengevaluasi kerusakan dan perbaikan sel β pankreas, serta tingkat peradangan (insulinitis) akibat induksi diabetes melitus. Pada penelitian ini, dilakukan evaluasi pengaruh pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah terhadap jumlah sel β dan derajat insulinitis setelah 21 hari perlakuan. Pengamatan histologis pankreas dilakukan menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) untuk mengevaluasi kerusakan jaringan, derajat insulinitis, dan jumlah sel β pada pulau Langerhans. Jumlah sel β pankreas mencerminkan kapasitas endogen tubuh dalam memproduksi insulin. Jumlah sel β dihitung dalam 10 lapangan pandang acak per tikus dan dinyatakan sebagai rata-rata jumlah sel β per lapangan pandang.

Hasil penelitian (Tabel 3 dan Gambar 1) menunjukkan bahwa jumlah sel β pankreas secara signifikan menurun pada kelompok Kontrol Diabetes (KD) dibandingkan dengan Kontrol Normal (KN). Kontrol normal (KN) memiliki jumlah sel β tertinggi yaitu 153,60±1,400, sedangkan kelompok kontrol negatif (tikus diabetes tanpa terapi) menunjukkan penurunan signifikan menjadi 22±0,927 (p < 0,05), menandakan kerusakan masif sel β akibat induksi STZ. Pemberian fraksi etil asetat secara bertingkat, terutama pada kelompok P2 dan P3, memperlihatkan peningkatan jumlah sel β secara bermakna (p < 0,05) dengan jumlah sel β 92,20±1,393 dan 108±1,913. Ini menunjukkan potensi regeneratif atau protektif dari senyawa aktif dalam fraksi etil asetat pelepah nipah terhadap sel β pankreas. Sebaliknya, Kontrol Positif (KP) (diberi glibenklamid) menunjukkan peningkatan signifikan (97,80±0,800) tidak memberikan peningkatan signifikan (p > 0,05) jumlah sel β jika dibandingkan

kontrol diabetes (KD). Glibenklamid, sebagai obat golongan sulfonilurea, bekerja dengan merangsang sel beta pankreas untuk menghasilkan lebih banyak insulin. Meskipun glibenklamid efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes tipe 2, mekanisme kerjanya tidak secara langsung mempengaruhi regenerasi atau pemulihan jumlah sel beta pankreas.



Gambar 1. Gambaran histopatologi pulau langerhans pankreas tikus kelompok uji setelah diberi perlakuan selama 21 hari pada perbesaran 400 kali dengan pewarnaan HE. (A) Kontrol normal, (B) Kontrol Diabetes (KD), (C) Kontrol positif, (D) Dosis 125 mg/kg.bb (P1), (E) Dosis 250 mg/kg.bb (P2), (E) Dosis 500 mg/kg.bb (P3)

PEMBAHASAN

Diabetes mellitus merupakan sindrom metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah di atas normal. Kondisi ini terjadi karena tubuh tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel β -pankreas yang berperan penting dalam mengatur kadar gula darah.⁽²⁴⁾ Kerusakan sel β -pankreas pulau Langerhans berakibat berdampak pada menurunnya jumlah sel β -pankreas, sehingga menurunkan sekresi insulin yang berdampak pada kenaikan kadar glukosa darah.⁽²⁵⁾ Meskipun T2DM dapat dikelola dengan menggunakan agen anti-hiperglikemik oral, seringkali memerlukan penggunaan insulin sintesis dalam jangka panjang. Banyak obat antidiabetik oral, seperti sulfonilurea, biguanida, glinida, glycosidase dan inhibitor DPP-4, memiliki efek samping yang merugikan dan mahal. Selain itu, penggunaan insulin jangka panjang meningkatkan sensitivitas reseptor insulin dan menyebabkan resistensi insulin. Tanaman obat dan konstituennya (misalnya, flavonoid) telah dilaporkan sebelumnya menunjukkan sifat antidiabetik, termasuk aktivitas pelepasan insulin dan penurun glukosa, menghambat α -amilase dan α -glukosidase dan melindungi dan meningkatkan fungsi sel β pankreas klonal.⁽²⁶⁾

Nypa fruticans dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit, termasuk diabetes. Berdasarkan penelitian terdahulu dilaporkan bahwa *Nypa fruticans* terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki toleransi glukosa, dan mencegah hiperlipidemia dengan mengurangi kadar kolesterol total dan LDL pada model hewan diabetes.^(11,13,27-29) Pemberian STZ menginduksi hiperglikemia dengan menghancurkan sel- β pankreas secara selektif, menyediakan model yang andal untuk mengevaluasi kemanjuran terapeutik ekstrak tumbuhan. Namun, mekanisme aksi pasti dari *Nypa fruticans* masih belum diketahui. Berdasarkan data yang disajikan pada Tabel 2, dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat pelepah nipah memberikan efek tergantung dosis dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi STZ dengan penurunan tertinggi pada dosis 500 mg/kgbb.

Aktivitas antihyperglikemia yang ditunjukkan oleh fraksi etil asetat dapat dijelaskan oleh kandungan senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman nipah, seperti flavonoid, tanin, dan saponin, yang dikenal memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid yang terkandung dalam tanaman nipah, khususnya dalam fraksi etil asetat, kemungkinan berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat proses glukoneogenesis, yang dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.⁽³⁰⁾ Lebih lanjut, kelompok yang diobati dengan fraksi etil asetat pelepah nipah menunjukkan perbedaan signifikan dalam hal penurunan berat badan, dibandingkan dengan kontrol kontrol diabetes. Penurunan berat badan yang diamati pada tikus diabetes terjadi karena adanya gangguan dalam metabolisme glukosa sebagai sumber energi, sehingga tubuh memecah lemak dan otot untuk memenuhi kebutuhan energi, yang akhirnya menyebabkan penurunan massa tubuh tikus dalam waktu singkat.⁽³¹⁾ Hal ini sejalan dengan penelitian Rahman et.,al (2022) senyawa bioaktif dalam tumbuhan seperti flavonoid, fenolik dan alkaloid dapat mengurangi resistensi insulin yang memodulasi metabolisme lemak dan glukosa, sehingga mengurangi pembongkaran lemak dan protein dalam otot sebagai sumber energi.⁽³²⁾

Hipoinulinemia, merupakan salah karakteristik utama tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin, hal tersebut terjadi disebabkan oleh kerusakan permanen sel-sel β -pankreas di pulau Langerhans yang bertanggung

jawab untuk memproduksi dan mensekresikan insulin. Kerusakan sel β -pankreas dapat menyebabkan penurunan produksi insulin, pada tingkat lanjut menyebabkan hiperglikemia.^(33,34) Berdasarkan hasil penelitian (Tabel 2) menunjukkan adanya peningkatan sekresi insulin setelah pemberian fraksi etil asetat. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dari pelepah nipah dapat merangsang sekresi insulin oleh sel β -pankreas (*secretagogue insulin*). Peningkatan sekresi insulin ini penting dalam pengelolaan diabetes, karena insulin berperan langsung dalam mengatur metabolisme glukosa tubuh.

Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan pemberian nira dan ekstrak etanol buah nipah dapat meningkatkan produksi dan sekresi insulin dari sel β .⁽¹⁴⁾ Dalam penelitian lain pemberian ekstrak air nira nipah dapat meningkatkan produksi dan sekresi insulin melalui aktivasi jalur AMP-activated protein kinase (AMPK). Jalur AMP-activated protein kinase (AMPK) berperan penting dalam regulasi metabolisme energi dan pengaturan produksi insulin.⁽³⁵⁾ AMPK adalah enzim yang diaktifkan ketika sel-sel tubuh mengalami kekurangan energi, misalnya saat kadar adenosin monofosfat (AMP) meningkat dan kadar adenosin trifosfat (ATP) menurun. Aktivasi AMPK dalam sel β pankreas berperan dalam mengatur sekresi insulin, terutama dalam respons terhadap perubahan energi tubuh. AMPK dapat mempengaruhi mekanisme sekresi insulin dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel β , yang kemudian memperbaiki produksi insulin dan mengatur metabolisme lemak dan glukosa di dalam sel β untuk memastikan bahwa energi yang dibutuhkan tersedia untuk produksi dan sekresi insulin. Selain itu, AMPK juga dapat membantu mengatur keseimbangan energi dalam tubuh dengan mengoptimalkan pengeluaran energi dan pengambilan glukosa, yang pada akhirnya mempengaruhi pengelolaan kadar glukosa darah. AMPK juga mempengaruhi sensitivitas sel terhadap insulin, membantu tubuh menggunakan glukosa lebih efisien. Dalam kondisi stres energi, AMPK dapat mengurangi pelepasan insulin, tetapi pada saat yang sama, meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan tubuh.⁽³⁶⁾ Pemberian ekstrak daun nipah berpengaruh depolarisasi membran sel β dalam hal pembukaan dan penutupan saluran K^+ saluran Ca^{2+} yang sensitif ATP; ekspresi mRNA proinsulin; dan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel dari luar.⁽¹⁴⁾

Untuk melihat efek pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah dilakukan histopatologi jaringan pankreas. Berdasarkan Tabel 3 dan Gambar 1, pemberian fraksi etil asetat pelepah nipah dapat memperbaiki sel-sel β -pankreas dilihat dari penurunan secara signifikan derajat insulinitis dan peningkatan jumlah sel β -pankreas secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat tidak hanya membantu mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi insulin, tetapi juga dapat merangsang regenerasi sel β -pankreas yang rusak. Proses regenerasi ini mungkin terkait dengan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang ada pada fraksi etil asetat, yang dapat memperbaiki kerusakan sel-sel β -pankreas akibat stres oksidatif. Derajat insulinitis, jumlah sel beta, dan sekresi insulin memiliki hubungan yang erat, terutama dalam diabetes, terutama diabetes tipe 1. Insulinitis merupakan kondisi peradangan pada pulau Langerhans pankreas yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel beta, yang memproduksi insulin. Kerusakan sel β akibat insulinitis mengakibatkan penurunan jumlah sel β , yang berakibat turunya produksi dan sekresi insulin.⁽³⁷⁾ Fitri *et al* (2023) dalam penelitiannya melaporkan pemberian ekstrak etanol buah nipah dapat meningkatkan perbaikan pulau Langerhans di pankreas, dan meningkatkan frekuensi sel beta pada model diabetes hewan.⁽³⁵⁾

Berdasarkan penjelasan tersebut kemungkinan mekanisme aksi dari fraksi etil asetat pelepah nipah dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan memperbaiki dan meningkatkan jumlah sel β -pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin. Perbaikan sel β -pankreas dapat meningkatkan kemampuan sel-sel ini untuk memproduksi dan mensekresikan insulin. Selain meningkatkan fungsi sel beta yang ada, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa perbaikan sel beta pankreas dapat merangsang regenerasi dan pertumbuhan sel beta baru. Hal ini dapat meningkatkan jumlah sel β secara keseluruhan, yang selanjutnya akan meningkatkan kapasitas produksi insulin tubuh.⁽³⁸⁾

Aktivitas antidiabetes dari fraksi etil asetat pelepah nipah diduga terkait dengan kandungan senyawa flavonoid. Flavonoid dapat menstimulasi pelepasan insulin dengan berinteraksi dengan reseptor insulin pada sel β -pankreas.⁽³⁹⁾ Flavonoid merangsang regenerasi sel beta pankreas yang rusak atau mati. Proses ini penting untuk menjaga populasi sel beta yang sehat. Selain itu Flavonoid menghambat apoptosis pada sel beta pankreas, membantu sel-sel ini bertahan lebih lama dan berfungsi dengan baik.⁽⁴⁰⁾ Flavonoid merangsang proliferasi (pertumbuhan dan pembelahan sel) sel beta pankreas yang sudah ada dan pembentukan sel beta pankreas baru dari sel-sel prekursor (neogenesis).⁽⁴¹⁾ Kandungan flavonoid dalam tumbuhan nipah meliputi asam klorogenat, asam protokatekuat, kamferol, asam galat, asam hidroksi benzoat, rutin, katekin, hidrokuinon, eriodictyol, apigenin, kuersetin dan asam sinamat.^(14,17,18) Dalam penelitian lain flavonoid yang berhasil diisolasi dari tumbuhan nipah meliputi kaemferol dan katekin.⁽⁴²⁾ Dalam beberapa penelitian katekin merupakan *major compound* tertinggi dalam tumbuhan nipah.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ Katekin sebagai antidiabetes bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin, peningkatan sekresi insulin, meningkatkan aktivitas glikogen sintase dalam meningkatkan sintesis glikogen dalam meningkatkan sintesis glikogen, memperbaiki penghalang usus, menyeimbangkan mikroba usus, dan meningkatkan sekresi hormon usus terkait glukosa.^(19,20,46) Selain itu katekin dalam nipah dapat menurunkan hiperglikemia postprandial.⁽⁴⁷⁾

KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa fraksi etil asetat pelepah nipah memiliki potensi sebagai antidiabetes dengan merangsang sekresi insulin, dan memperbaiki regenerasi sel β pankreas dengan menurunkan derajat insulinitis dan meningkatkan jumlah sel β pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Efek yang dosis-dependen menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi memberikan hasil yang lebih baik, yang membuka peluang untuk pengembangan lebih lanjut sebagai terapi alami untuk diabetes tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Heal Sci Reports*. 2024;7(3):e2004.

2. Soliman AR, Hegazy M, Ahmed RM, Abdelghaffar S, Gomaa M, Alwakil S, et al. Dietary recommendations for people with diabetes in special situations: a position statement report by Arabic Association for the Study of Diabetes and metabolism (AASD). *J Heal Popul Nutr.* 2024;43(1):139.
3. Wahidin M, Achadi A, Besral B, Kosen S, Nadjib M, Nurwahyuni A, et al. Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Sci Rep.* 2024;14(1):5424.
4. Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7644.
5. Shanak S, Saad B, Zaid H. Metabolic and epigenetic action mechanisms of antidiabetic medicinal plants. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2019;2019(1):3583067.
6. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(8):6651–66.
7. Khin PP, Lee JH, Jun HS. Pancreatic beta-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Eur J Inflamm.* 2023;21:1721727X231154152.
8. Fu Z, R. Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(1):25–53.
9. 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(9):430.
10. Aulia V, Pachira P, Olvi M, Simamora CJK. Nipah resistant starch (*Nypa fruticans*): modulation of normal microflora of digestion, and control of diabetes. *BIOEDUSCIENCE.* 2021;5(3):224–33.
11. Mariam A, Nor Adlin Y. Aqueous extract of *Nypa fruticans* Wurmb. vinegar alleviates postprandial hyperglycemia in normoglycemic rats. *Report.* 2018;8(2):88-102.
12. Yusoff NA, Yam MF, Beh HK, Razak KNA, Widyawati T, Mahmud R, et al. Antidiabetic and antioxidant activities of *Nypa fruticans* Wurmb. vinegar sample from Malaysia. *Asian Pac J Trop Med.* 2015;8(8):595–605.
13. Hasan Reza HR, Haq WM, Das AK, Shahnaz Rahman SR, Rownak Jahan RJ, Mohammed Rahmatullah MR. Anti-hyperglycemic and antinociceptive activity of methanol leaf and stem extract of *Nypa fruticans* Wurmb. 2011;
14. Yusoff NA, Lim V, Al-Hindi B, Abdul Razak KN, Widyawati T, Anggraini DR, et al. *Nypa fruticans* Wurmb. Vinegar's aqueous extract stimulates insulin secretion and exerts hepatoprotective effect on STZ-induced diabetic rats. *Nutrients.* 2017;9(9):925.
15. Raharjo D, Haryoto, Tanti Azizah HYK. Antidiabetic potential of *Nypa fruticans* Fronds: Inhibition of α -Amylase, α -Glucosidase, and Glucose Absorption In Vivo. *J Angiother.* 2024;2024(8 (10)):1–8.
16. Hee-Jeong C, Alam MB, Baek ME, Kwon YG, Ji-Young L, Sang-Han L. Protection against UVB-Induced Photoaging by *Nypa fruticans* via inhibition of MAPK/AP-1/MMP-1 signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020.
17. Prasad N, Yang B, Kong KW, Khoo HE, Sun J, Azlan A, et al. Phytochemicals and antioxidant capacity from *Nypa fruticans* Wurmb. fruit. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2013;2013.
18. Chatatikun M, Kwanhian W. Phenolic profile of nipa palm vinegar and evaluation of its antilipidemic activities. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2020;2020.
19. Cremonini E, Bettaieb A, Haj FG, Fraga CG, Oteiza PI. (-)-Epicatechin improves insulin sensitivity in high fat diet-fed mice. *Arch Biochem Biophys.* 2016;599:13–21.
20. Takahashi M, Ozaki M, Tsubosaka M, Kim HK, Sasaki H, Matsui Y, et al. Effects of timing of acute and consecutive catechin ingestion on postprandial glucose metabolism in mice and humans. *Nutrients.* 2020;12(2):565.
21. Ansari P, Hannan JMA, Choudhury ST, Islam SS, Talukder A, Seidel V, et al. Antidiabetic actions of ethanol extract of *Camellia sinensis* leaf ameliorates insulin secretion, inhibits the DPP-IV enzyme, improves glucose tolerance, and increases active GLP-1 (7–36) levels in high-fat-diet-fed rats. *Medicines.* 2022;9(11):56.
22. Amelia KR. Pengaruh kombinasi ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*)(L.) MERR). dan metformin terhadap kadar glukosa darah serta histopatologi pankreas dan hati tikus putih yang diinduksi aloksan. *Report.* 2024;8(2):32-48.
23. Annisa C. Identifikasi aqueous ekstrak pletekan (*Ruellia tuberosa* L.) menggunakan FTIR dan pengaruhnya terhadap profil histopatologi pankreas tikus terpapar streptozotocin. Malang: UB; 2020.
24. Ojo OA, Ibrahim HS, Rotimi DE, Ogunlakin AD, Ojo AB. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Med Nov Technol Devices.* 2023;19:100247.
25. Lenzen S. The pancreatic beta cell: an intricate relation between anatomical structure, the signalling mechanism of glucose-induced insulin secretion, the low antioxidative defence, the high vulnerability and sensitivity to diabetic stress. *ChemTexts.* 2021;7(2):13.
26. Salehi B, Ata A, V. Anil Kumar N, Sharopov F, Ramírez-Alarcón K, Ruiz-Ortega A, et al. Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules.* 2019;9(10):551.
27. Sukairi AH, Sabri WMAW, Yusop SATW, Asaruddin MR. Phytochemical screening, antidiabetic and antioxidant properties of *Nypa frutican* Sap. *Mater Today Proc.* 2019;19:1738–44.
28. Nugroho GDWI, Wiraatmaja MF, Pramadaningtyas PS, Febriyanti S, Liza Nor, Naim DMD, et al. Phytochemical composition, medicinal uses and other utilization of *Nypa fruticans*. *Int J Bonorowo Wetl.* 2020;10(1).
29. Nor Adlin Yusoff NAY, Mariam Ahmad MA, Al-Hindi B, Tri Widyawati TW, Yam MunFei YM, Roziahanim Mahmud RM, et al. Aqueous extract of *Nypa fruticans* Wurmb. vinegar alleviates postprandial hyperglycemia in normoglycemic rats. *Report.* 2018;8(2):88-102.

30. Guo S, Zhang L, Wu S, Liu H. Research progress of typical flavonoids in improving insulin resistance. *Arch Med Sci Dis*. 2020;5(1):335–42.
31. Cheng D, Liang B, Li Y. Antihyperglycemic effect of *Ginkgo biloba* extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Biomed Res Int*. 2013;2013(1):162724.
32. Rahman MM, Dhar PS, Sumaia, Anika F, Ahmed L, Islam MR, et al. Exploring the plant-derived bioactive substances as antidiabetic agent: An extensive review. *Biomed Pharmacother*. 2022;152:113217.
33. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med*. 2020;132(8):676–86.
34. Gurudatta M. An Evaluation of Role of Vitamin D in The Pathophysiology of Streptozotocin induced Type-II Diabetes Mellitus in Rats and its Impact on Oral Hypoglycemic/Antidiabetic Agents. *BLDE (Deemed to be University)*; 2022.
35. Fitri Y, Yusni Y, Suryadi T, Mudatsir M. Characteristic and bioactivities value of *Nypa fruticans* from coastal area in West Aceh District, Indonesia as a candidate antidiabetic agent. *Biodiversitas J Biol Divers*. 2023;24(10).
36. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes, Metab Syndr Obes targets Ther*. 2014;241–53.
37. Kurkin D V, Morkovin EI, Bakulin DA, Gorbunova Y V, Strygin A V, Robertus AI, et al. Modern concepts of the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Volgogr State Med Univ*. 2022;19(4):34–49.
38. Taneera J, Saber-Ayad MM. Preservation of β -cells as a therapeutic strategy for diabetes. *Horm Metab Res*. 2024;56(04):261–71.
39. Jain N, Mohan SC, Sumathi S. Mechanisms of action of flavonoids in the management of diabetes mellitus. *J Drug Deliv Ther*. 2021;11.
40. Sok Yen F, Shu Qin C, Tan Shi Xuan S, Jia Ying P, Yi Le H, Darmarajan T, et al. Hypoglycemic effects of plant flavonoids: a review. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2021;2021(1):2057333.
41. Papuc C, Goran G V, Predescu CN, Tudoreanu L, Ștefan G. Plant polyphenols mechanisms of action on insulin resistance and against the loss of pancreatic beta cells. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;62(2):325–52.
42. Raharjo D, Ardiyantoro B. Antihiperuresemia flavonoid dari ekstrak etanol pelepah daun nipah (*Nypa fruticans*. *Wurmb*). *J Ilm Ibnu Sina*. 2023;108–19.
43. Saengkrajang W, Chaijan M, Panpipat W. Physicochemical properties and nutritional compositions of nipa palm (*Nypa fruticans* Wurmb) syrup. *NFS J*. 2021;23:58–65.
44. Han SY, Jang TW, Park HJ, Oh SS, Lee JB, Myoung SM, et al. *Nypa fruticans* Wurmb inhibits melanogenesis in isobutylmethylxanthine-treated melanoma via the PI3K/AKT/mTOR/CREB and MAPK signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2022;24(6):1–10.
45. Choi HJ, Naznin M, Alam MB, Javed A, Alshammari FH, Kim S, et al. Optimization of the extraction conditions of *Nypa fruticans* Wurmb. using response surface methodology and artificial neural network. *Food Chem*. 2022;381:132086.
46. Yang K, Chan CB. Epicatechin potentiation of glucose-stimulated insulin secretion in INS-1 cells is not dependent on its antioxidant activity. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(5):893–902.
47. Martin F, Boris N, Kengne S, Chia T, Guy T, Gabin A, et al. Antioxidant and postprandial glucose-lowering potential of the hydroethanolic extract of *Nypa fruticans* seed mesocarp. *Biol Med(Aligarh)*. 2017;9(2).