

Pengaruh Fraksi Etil Asetat Daun *Nypa fruticans* terhadap Peningkatan Kadar GLUT-2 dan Glikogen Hati pada Tikus Model Diabetes

Effects of Nypa fruticans Leaf Ethyl Acetate Fraction on GLUT-2 Levels and Liver Glycogen in Diabetic Rats

Danang Raharjo¹, Haryoto^{2*}, Tanti Azizah Sujono³

^{1,2}Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jalan Achmad Yani No. 157, Pabelan, Kartasura, Surakarta, Jawa Tengah 57169, Indonesia (*har254@ums.ac.id)

^{1,3}Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa Surakarta, Jalan Pinang No. 47, Jati, Cemani, Grogol, Sukoharjo, Jawa Tengah 57552, Indonesia

Abstrak

Latar belakang: Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia dan gangguan homeostasis glukosa. Hati berperan penting dalam pengaturan metabolisme glukosa melalui transportasi dan penyimpanan glukosa, antara lain melalui *glucose transporter 2* (GLUT-2) dan glikogen. Fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang berpotensi memperbaiki metabolisme glukosa. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* terhadap kadar GLUT-2 dan glikogen hati pada tikus model diabetes. **Metode:** Penelitian menggunakan 30 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi enam kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol diabetes, kontrol positif glibenklamid, serta kelompok fraksi etil asetat dengan dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB. Diabetes diinduksi menggunakan nikotinamid dan streptozotisin. Fraksi diberikan secara oral selama 21 hari. Parameter yang dianalisis meliputi kadar GLUT-2 dan glikogen hati. **Hasil:** Pemberian fraksi etil asetat dosis 500 mg/kgBB meningkatkan kadar GLUT-2 hati dari $9,34 \pm 0,64$ menjadi $19,90 \pm 0,88$ ng/mL dan glikogen hati dari $0,89 \pm 0,02$ menjadi $7,59 \pm 0,08$ ng/mL dibandingkan kelompok kontrol diabetes. Peningkatan kadar GLUT-2 dan glikogen hati menunjukkan pola yang semakin besar seiring peningkatan dosis, dengan efek tertinggi pada dosis 500 mg/kgBB. Kadar GLUT-2 pada dosis 500 mg/kgBB tidak berbeda nyata dengan kelompok glibenklamid. **Kesimpulan:** Fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* berpengaruh terhadap peningkatan kadar GLUT-2 dan glikogen hati pada tikus model diabetes, dengan efek paling kuat pada dosis 500 mg/kgBB. Hasil ini menunjukkan potensi fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* dalam memperbaiki homeostasis glukosa hepatic.

Kata kunci: Diabetes_mellitus; fraksi_etil_asetat; glikogen_hati; GLUT-2; *Nypa_fruticans*.

Background: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia and impaired glucose homeostasis. The liver plays an important role in glucose metabolism through glucose transport and storage, involving glucose transporter 2 (GLUT-2) and glycogen. The ethyl acetate fraction of *Nypa fruticans* leaves contains phenolic and flavonoid compounds that may have the potential to improve glucose metabolism. **Objective:** This study aimed to evaluate the effect of the ethyl acetate fraction of *Nypa fruticans* leaves on hepatic GLUT-2 and glycogen levels in a diabetic rat model. **Methods:** Thirty male Wistar rats were divided into six groups: normal control, diabetic control, positive control treated with glibenclamide, and three treatment groups receiving the ethyl acetate fraction at doses of 125, 250, and 500 mg/kg body weight. Diabetes was induced using nicotinamide and streptozotocin. The fraction was administered orally for 21 days. The analyzed parameters were hepatic GLUT-2 and glycogen levels. **Results:** Administration of the ethyl acetate fraction at 500 mg/kg body weight increased hepatic GLUT-2 levels from 9.34 ± 0.64 to 19.90 ± 0.88 ng/mL and hepatic glycogen levels from 0.89 ± 0.02 to 7.59 ± 0.08 ng/mL compared with the diabetic control group. The increases in hepatic GLUT-2 and glycogen levels showed a dose-dependent pattern, with the greatest effects observed at 500 mg/kg body weight. Hepatic GLUT-2 levels at 500 mg/kg body weight were not significantly different from those in the glibenclamide group.

*Corresponding author: Haryoto, Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jalan Achmad Yani No. 157, Pabelan, Kartasura, Surakarta, Jawa Tengah 57169, Indonesia

E-mail : har254@ums.ac.id

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3895

Received : September 08, 2026, Accepted: September 19, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Haryoto (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Conclusion: The ethyl acetate fraction of *Nypa fruticans* leaves increased hepatic GLUT-2 and glycogen levels in diabetic rats, with the strongest effect observed at a dose of 500 mg/kg body weight. These findings indicate the potential of the ethyl acetate fraction of *Nypa fruticans* leaves to improve hepatic glucose homeostasis.

Keywords: Diabetes_mellitus; ethy acetate fraction; GLUT-2; hepatic glycogen; *Nypa fruticans*.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, atau kombinasi keduanya [1]. Kondisi hiperglikemia kronis dapat mengganggu homeostasis glukosa dan meningkatkan risiko berbagai komplikasi metabolik. Hati merupakan organ penting dalam regulasi glukosa tubuh melalui proses glikogenesis, glikogenolisis, dan gluconeogenesis [2]. Pada kondisi diabetes, gangguan respons terhadap insulin menyebabkan perubahan metabolisme glukosa hepatis, termasuk terganggunya pengambilan dan penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen. Glucose transporter 2 (GLUT-2) merupakan salah satu transporter utama yang berperan dalam pertukaran glukosa antara hepatosit dan sirkulasi darah, sehingga perubahan kadar atau ekspresinya dapat mencerminkan perubahan regulasi transportasi glukosa di hati [3,4]. Dalam kondisi fisiologis, ketersediaan glukosa dan stimulasi insulin yang memadai mendukung penyimpanan glukosa sebagai glikogen, sedangkan pada diabetes, resistensi insulin dapat menghambat glikogenesis dan meningkatkan glikogenolisis serta gluconeogenesis [5]. Perubahan tersebut berkontribusi terhadap pemeliharaan hiperglikemia dan penurunan cadangan glikogen hati. Penelitian menunjukkan bahwa intervensi yang mampu memperbaiki pensinyalan insulin dan metabolisme glukosa hepatis dapat meningkatkan GLUT-2 sekaligus sintesis glikogen hati pada kondisi diabetes [6]. Oleh karena itu, kadar GLUT-2 dan glikogen hati dapat digunakan sebagai parameter penting untuk mengevaluasi perubahan metabolisme glukosa hepatis sebagai respons terhadap pemberian agen antidiabetes.

Tanaman nipah (*Nypa fruticans* Wurm.) merupakan salah satu tanaman mangrove dari famili Arecaceae yang berpotensi dikembangkan sebagai sumber bahan alam untuk pengelolaan diabetes. Berbagai bagian tanaman nipah mengandung senyawa bioaktif, terutama kelompok fenolik dan flavonoid, yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan berpotensi memberikan efek antihiperglikemik [7–9]. Aktivitas senyawa-senyawa tersebut dapat berkaitan dengan penghambatan pencernaan karbohidrat, pengendalian stres oksidatif, serta modulasi jalur pensinyalan insulin yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa [10,11]. Oleh karena itu, fraksi yang kaya akan senyawa semipolar, seperti fraksi etil asetat, berpotensi memberikan efek terhadap metabolisme glukosa pada jaringan target, termasuk hati.

Berbagai penelitian telah membuktikan efektivitas ekstrak dan fraksi nipah dalam pengelolaan diabetes dan gangguan hati. Ekstrak air *Nypa fruticans* (NPV) terbukti menurunkan glukosa darah, memperbaiki kadar insulin serum, serta memulihkan histomorfologi hati pada tikus diabetes induksi STZ [12], dan turut memodulasi hormon inkretin serta transporter glukosa usus pada model tikus diabetes tipe 2 [13]. Penelitian pada tikus diabetes yang diinduksi STZ juga menunjukkan bahwa fraksi etil asetat pelepah nipah dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan, meningkatkan kadar insulin serum, dan menunjukkan efek regenerasi sel β pankreas dengan menurunkan derajat insulinitis serta meningkatkan jumlah sel β pankreas [14]. Sementara itu, Islam *et al.* [15] melaporkan bahwa ekstrak etil asetat daun *Nypa fruticans* bersifat hepatoprotektif dan antifibrotik pada model fibrosis hati yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4). Namun, sebagian besar penelitian tersebut masih berfokus pada kadar glukosa darah, insulin, dan kondisi pankreas, sedangkan pengaruh fraksi terhadap metabolisme glukosa secara spesifik di hati belum banyak dikaji.

Berdasarkan uraian tersebut, masih terdapat kesenjangan penelitian mengenai pengaruh fraksi etil asetat daun *N. fruticans* terhadap GLUT-2 dan glikogen hati pada model diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* pada dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB terhadap peningkatan kadar GLUT-2 dan glikogen hati pada tikus model diabetes. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* dalam memperbaiki homeostasis glukosa hepatis serta menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler antidiabetesnya.

2. METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biokimia Program Studi Pascasarjana Gizi, Universitas Gadjah Mada (UGM). Seluruh prosedur penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia (No. 15/Ka.Kom.Et/70/KE/XII/2024).

Bahan

Bahan utama yang digunakan adalah daun nipah (*Nypa fruticans*) yang diperoleh dari Pantai Bugel, Kecamatan Panjatan, Kabupaten Kulon Progo, Daerah Istimewa Yogyakarta, etanol 96%, etil asetat, n-heksana, Streptozotocin (STZ) (Sigma-Aldrich), Nicotinamide (NA) (Sigma-Aldrich), glibenklamid, tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar, kit ELISA GLUT-2 hati (Elabscience), serta reagen kit glikogen (Solarbio)

Alat

Alat yang digunakan meliputi neraca analitik (Ohaus PX244), rotary evaporator (DLab RE100 Pro), bejana maserasi, microplate reader (Bio-Rad), spektrofotometer UV/Vis (Genesys 10-s), refrigerated centrifuge (SIGMA 1-14K Benchtop), micropipette (Dragon Lab Adjustable 8-Channel).

Prosedur

Ekstraksi dan fraksinasi

Sebanyak kurang lebih 500 gram serbuk simplisia dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan rasio 1:10 (b/v) selama 3×24 jam pada suhu ruang disertai pengadukan berkala. Maserat yang diperoleh difiltrasi, lalu filtrat dipekatkan di bawah tekanan tereduksi menggunakan rotary evaporator pada suhu 40-50 °C hingga didapatkan ekstrak kental etanol. Ekstrak kental tersebut kemudian disuspensikan dalam akuades dan difraksinasi secara bertahap dengan n-heksana dan etil asetat. Fraksi yang larut dalam etil asetat dikumpulkan dan dipekatkan kembali menggunakan rotary evaporator pada suhu 40-50 °C hingga diperoleh fraksi etil asetat.

Pengelompokan dan Induksi Diabetes Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 2-3 bulan dengan bobot badan 150-200 gram. Sebelum perlakuan, tikus diaklimatisasi selama 7 hari pada kondisi laboratorium standar dengan akses pakan dan air secara ad libitum. Setelah puasa 12 jam, diabetes diinduksi dengan nikotinamid 230 mg/kgBB secara intraperitoneal, dilanjutkan 15 menit kemudian dengan streptozotocin (STZ) 65 mg/kgBB yang dilarutkan dalam sodium citrate buffer 0,1 M (pH 4,5) dalam kondisi dingin. Setelah induksi, larutan glukosa 5% diberikan secara ad libitum selama 24 jam untuk mencegah hipoglikemia. Kadar glukosa darah puasa diukur 96 jam setelah induksi, dan tikus dengan kadar >200 mg/dL dinyatakan diabetes dan digunakan untuk penelitian selanjutnya [16].

Tikus yang telah memenuhi kriteria diabetes dibagi secara acak menjadi enam kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor tikus ($n = 5$). Kelompok perlakuan terdiri atas kelompok kontrol normal (KN) yang diberi akuades, kelompok kontrol diabetes (K-) yang diberi suspensi CMC-Na 0,5%, kelompok kontrol positif (K+) yang diberi glibenklamid dosis 0,45 mg/kgBB, serta tiga kelompok perlakuan fraksi etil asetat *Nypa fruticans* (FEAN) dengan dosis bertingkat, yaitu 125 mg/kgBB (FEAN-1), 250 mg/kgBB (FEAN-2), dan 500 mg/kgBB (FEAN-3). Pemberian sediaan perlakuan dilakukan secara oral (sonde) satu kali sehari selama 21 hari berturut-turut. Pada akhir periode perlakuan, tikus dipuasakan selama 8-12 jam dengan tetap diberikan air minum. Hewan kemudian dianestesi menggunakan ketamine 75 mg/kgBB secara i.m. Organ hati segera diisolasi, dicuci dengan cairan NaCl 0,9% dingin, dan ditimbang. Sebagian organ hati dihomogenisasi dalam bufer Phosphate Buffered Saline (PBS) dingin pH 7,4 untuk pengujian GLUT-2 dan glikogen hati.

Analisis Kadar GLUT-2 Hati

Kadar GLUT2 (*glucose transporter 2*) pada jaringan hati dianalisis menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sesuai dengan protokol kit. Jaringan hati dihomogenisasi menggunakan buffer

yang sesuai, kemudian disentrifugasi untuk memperoleh supernatan. Sampel, standar, dan kontrol dimasukkan ke dalam sumur mikrotiter dan diinkubasi sesuai protokol kit. Setelah proses pencucian, antibodi dan substrat ditambahkan sesuai tahapan pemeriksaan. Absorbansi dibaca menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm. Kadar GLUT2 ditentukan berdasarkan kurva standar dan dinyatakan dalam ng/mL [17].

Pengukuran Kadar Glikogen Hati

Kadar glikogen hati diukur menggunakan kit analisis glikogen (*Glycogen Colorimetric Assay Kit*) sesuai dengan protokol resmi dari pabrikan. Jaringan hati seberat 100 mg didisfunksi dan dihomogenisasi dalam bufer lisis dingin, kemudian dipanaskan pada suhu 100 °C selama 10 menit untuk menonaktifkan enzim endogen. Homogenat disentrifuse pada kecepatan 12.000 rpm selama 5 menit pada suhu 4 °C, dan supernatan yang dihasilkan dikumpulkan. Supernatan direaksikan dengan enzim *glycogen hydrolysis mix* untuk menghidrolisis glikogen menjadi glukosa, dilanjutkan dengan penambahan reagen pengembang warna. Intensitas warna yang terbentuk diukur nilai absorbansinya menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 570 nm. Kadar glikogen hati dihitung berdasarkan kurva standar glikogen yang telah disiapkan dan dinyatakan dalam satuan mg/g jaringan hati [18].

Analisis Data

Data hasil pengujian dinyatakan sebagai nilai Mean $\pm$ Standard Deviation (SD). Analisis statistik diawali dengan uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas varians (*Levene's test*). Jika data berdistribusi normal dan homogen, analisis dilanjutkan dengan *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA) untuk menilai perbedaan antar kelompok perlakuan, diikuti uji lanjut *Post-Hoc Tukey HSD* ($p < 0,05$). Jika data tidak berdistribusi normal, digunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

3. HASIL

Untuk mengevaluasi pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* terhadap metabolisme glukosa hepatic pada tikus model diabetes, dilakukan pengukuran kadar GLUT-2 dan glikogen hati setelah 21 hari perlakuan. Hasil pengukuran kadar GLUT-2 dan glikogen hati pada masing-masing kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Pengaruh Fraksi Etil Asetat Daun *Nypa fruticans* terhadap Kadar GLUT-2 dan Glikogen Hati pada Tikus Diabetes

Perlakuan	GLUT-2 Hati (ng/g)	Glikogen Hati (ng/g)
Kontrol Normal	25.92 $\pm$ 0.94 ^e	8.59 $\pm$ 0.22 ^f
Kontrol diabetes (Na-CMC 0,5%)	9.34 $\pm$ 0.64 ^a	0.89 $\pm$ 0.02 ^a
Kontrol Positif (Glibenklamid)	20.18 $\pm$ 0.67 ^d	5.29 $\pm$ 0.05 ^c
Fraksi Etil Asetat Daun 125 mg/kgBB	12.60 $\pm$ 0.77 ^b	4.24 $\pm$ 0.07 ^b
Fraksi Etil Asetat Daun 250 mg/kgBB	16.12 $\pm$ 0.72 ^c	6.64 $\pm$ 0.09 ^d
Fraksi Etil Asetat Daun 500 mg/kgBB	19.90 $\pm$ 0.88 ^d	7.59 $\pm$ 0.08 ^e

Data disajikan sebagai mean $\pm$ SD (n = 5). Notasi huruf berbeda dalam kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan One Way ANOVA dilanjutkan uji Tukey HSD.

Berdasarkan Tabel 1, kadar GLUT-2 hati pada kelompok kontrol diabetes (9,34 $\pm$ 0,64 ng/mL) mengalami penurunan yang sangat signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (25,92 $\pm$ 0,94 ng/mL), yang mengindikasikan terjadinya gangguan transporter glukosa pada hepatosit akibat kondisi diabetes. Pemberian fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* menunjukkan peningkatan kadar GLUT-2 hati secara bertahap seiring dengan peningkatan dosis. Pada dosis 125 mg/kgBB, kadar GLUT-2 mencapai 12,60 $\pm$ 0,77 ng/mL, meningkat pada dosis 250 mg/kgBB menjadi 16,12 $\pm$ 0,72 ng/mL, dan mencapai 19,90 $\pm$ 0,88 ng/mL pada dosis 500 mg/kgBB. Kadar GLUT-2 pada dosis 500 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok kontrol positif glibenklamid (20,18 $\pm$ 0,67 ng/mL), yang mengindikasikan efektivitas fraksi etil asetat setara dengan obat standar dalam memulihkan ekspresi GLUT-2 hati.

Pada parameter glikogen hati, kelompok kontrol diabetes menunjukkan kadar glikogen yang sangat rendah ($0,89 \pm 0,02$ ng/mL) dibandingkan kontrol normal ($8,59 \pm 0,22$ ng/mL), yang mencerminkan gangguan sintesis glikogen pada kondisi diabetes. Pemberian fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* meningkatkan kadar glikogen hati secara signifikan dan bergantung pada dosis. Kadar glikogen meningkat dari $4,24 \pm 0,07$ ng/mL pada dosis 125 mg/kgBB menjadi $6,64 \pm 0,09$ ng/mL pada dosis 250 mg/kgBB, dan mencapai $7,59 \pm 0,08$ ng/mL pada dosis 500 mg/kgBB. Pada dosis 500 mg/kgBB, kadar glikogen hati mendekati nilai kontrol normal ($8,59 \pm 0,22$ ng/mL), mengindikasikan bahwa fraksi etil asetat efektif memulihkan cadangan glikogen hati pada tikus diabetes.

4. PEMBAHASAN

Penurunan kadar GLUT-2 dan glikogen hati pada kelompok diabetes dibandingkan kelompok normal menunjukkan adanya gangguan metabolisme glukosa hepatik pada kondisi diabetes. Resistensi insulin dan gangguan pensinyalan insulin dapat menghambat pemanfaatan glukosa oleh hepatosit serta mengurangi kemampuan hati menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen. GLUT-2 berperan penting dalam pertukaran glukosa antara hepatosit dan sirkulasi, sedangkan glikogen merupakan bentuk utama penyimpanan glukosa di hati [19]. Oleh karena itu, penurunan kedua parameter tersebut menunjukkan terganggunya proses transportasi dan penyimpanan glukosa hepatik. Kondisi ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan bahwa gangguan metabolisme glukosa pada diabetes berkaitan dengan perubahan regulasi GLUT-2 dan penurunan sintesis glikogen hati [20,21]. Peningkatan kadar GLUT-2 dan glikogen hati setelah pemberian fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* (FEANF) menunjukkan bahwa fraksi tersebut berpotensi memperbaiki homeostasis glukosa hepatik melalui peningkatan transportasi dan penyimpanan glukosa sebagai glikogen.

Peningkatan GLUT-2 dan glikogen hati secara bersamaan menunjukkan adanya pola hubungan positif antara transportasi glukosa dan penyimpanan glukosa di hati. Peningkatan ketersediaan glukosa dalam hepatosit dapat mendukung pemanfaatan glukosa untuk proses glikogenesis, sehingga meningkatkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen. Namun, hubungan tersebut tidak dapat disebut sebagai korelasi statistik karena penelitian ini tidak melakukan analisis korelasi antara kadar GLUT-2 dan glikogen hati. Hasil penelitian ini sejalan dengan Xia *et al.* [21] yang menunjukkan bahwa perbaikan jalur IRS1/AKT2/FOXO1/GLUT2 pada model diabetes berkaitan dengan peningkatan GLUT-2 dan glikogen hati. Hasil tersebut memperkuat kemungkinan bahwa peningkatan GLUT-2 pada kelompok yang mendapat FEANF berkaitan dengan perbaikan metabolisme glukosa hepatik.

Mekanisme peningkatan glikogen hati oleh FEANF diduga berkaitan dengan kandungan senyawa flavonoid dan fenolik. *Nypa fruticans* diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk kelompok fenolik dan flavonoid yang berpotensi memiliki aktivitas antioksidan dan metabolik [22,23]. Salah satu senyawa yang relevan adalah kuersetin. Penelitian Gaber *et al.* [24] menunjukkan bahwa kuersetin dapat memperbaiki gangguan metabolik pada tikus diabetes tipe 2 melalui modulasi aktivitas AMPK. AMPK merupakan regulator penting homeostasis energi yang berperan dalam pengaturan metabolisme glukosa dan lipid. Aktivasi AMPK dapat meningkatkan pemanfaatan glukosa dan memperbaiki gangguan metabolisme yang terjadi pada diabetes [25]. Dengan demikian, kandungan flavonoid dalam FEANF berpotensi berkontribusi terhadap peningkatan pemanfaatan glukosa hepatik dan penyimpanan glukosa sebagai glikogen.

Peningkatan glikogen hati juga dapat mencerminkan membaiknya kapasitas hepatosit dalam menyimpan glukosa. Pada kondisi diabetes, gangguan sinyal insulin menyebabkan ketidakseimbangan antara glikogenesis dan glikogenolisis sehingga penyimpanan glikogen hepatik dapat mengalami penurunan. Penelitian Xia *et al.* [21] menunjukkan bahwa perbaikan jalur IRS1/AKT2/FOXO1/GLUT2 pada model diabetes berkaitan dengan peningkatan GLUT-2 dan glikogen hati. Hasil penelitian tersebut memperkuat kemungkinan bahwa peningkatan GLUT-2 yang ditemukan pada pemberian FEANF berhubungan dengan membaiknya metabolisme glukosa hepatik.

Kandungan fenolik dan flavonoid *N. fruticans* kemungkinan berkontribusi terhadap efek tersebut melalui aktivitas biologis yang bersifat multifaktorial. Choi *et al.* [26] melaporkan keberadaan berbagai senyawa bioaktif pada *N. fruticans* dan potensi aktivitas antioksidannya. Senyawa polifenol dapat membantu mengurangi

tekanan oksidatif yang berlebihan, yang diketahui dapat mengganggu pensinyalan insulin dan metabolisme glukosa. Selain aktivitas antioksidan, flavonoid dan senyawa fenolik juga berpotensi memodulasi jalur metabolisme glukosa dan energi [27,28]. Dengan demikian, peningkatan GLUT-2 dan glikogen hati setelah pemberian FEANF kemungkinan merupakan hasil dari interaksi berbagai senyawa bioaktif, bukan aktivitas satu senyawa secara tunggal.

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa FEANF berpengaruh terhadap peningkatan kadar GLUT-2 dan glikogen hati pada tikus model diabetes, dengan efek paling kuat pada dosis 500 mg/kgBB. Peningkatan kedua parameter tersebut menunjukkan adanya perbaikan pada aspek transportasi dan penyimpanan glukosa hepatic. Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan senyawa fenolik dan flavonoid dalam FEANF serta potensinya dalam memodulasi metabolisme glukosa dan pensinyalan insulin. Namun, penelitian ini belum mengukur ekspresi GLUT-2 pada tingkat mRNA atau protein, aktivitas AMPK, IRS1/AKT, *glycogen synthase*, maupun parameter molekuler lain yang secara langsung menjelaskan mekanisme tersebut. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi mekanisme molekuler FEANF dalam meningkatkan GLUT-2 dan sintesis glikogen hati pada kondisi diabetes.

5. KESIMPULAN

Fraksi etil asetat daun *Nypa fruticans* berpotensi memperbaiki metabolisme glukosa dan fungsi hati pada tikus diabetes melalui peningkatan kadar GLUT-2 dan glikogen hati. Efek paling optimal ditemukan pada dosis 500 mg/kgBB. Penelitian selanjutnya perlu mengkaji mekanisme molekuler, ekspresi GLUT-2, biomarker stres oksidatif, dan histopatologi hati untuk memperkuat bukti antidiabetik dan hepatoprotektifnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (DPPM) Kemdiktisaintek dan Lembaga Riset dan Inovasi (LRI) Universitas Muhammadiyah Surakarta atas dukungan pendanaan melalui skema Penelitian Pascasarjana-Penelitian Disertasi Doktor (PPS-PDD). Penelitian ini didanai berdasarkan kontrak penelitian Nomor 285/C3/DT.05.00/PL-BARU/2026, 007/LL6/AL.04.03/PL-BARU/2026, dan 261.9/DRPPS/A.3-9/IV/2026, bertanggal 2 Februari 2026 dan 30 April 2026. Dukungan tersebut sangat membantu pelaksanaan penelitian dan penyelesaian studi doctoral di Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Damanik CS, Khairunnisa K, Wiryanto W. Implementation of Pharmaceutical Care to Improve Therapeutic Outcomes and Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Batubara Public Health Center. *J Farm.* 2026;8:520–30.
2. Mastur NP, Junita N. Antihyperglycemic Effectiveness Test of 96% Ethanol Extract of Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) Stem Bark in Streptozotocin-Induced *Mus musculus*. *J Farm.* 2025;8:286–91.
3. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflügers Arch J Physiol.* 2020;472:1273–98.
4. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebara S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6275.
5. Purba N, Handayani DT, Zebua KC, Harefa K. Antidiabetic Activity Test Of Ethanol Extract Brocoli (*Brassica oleracea* VAR. ITALICA) In White Male Rats. *J Farm.* 2023;5:206–12.
6. Feng Y, Wang W, Liu X, Wang F, Dong Y, Ma Q, et al. Modulation of hyperglycemia, insulin resistance responses and gut microbiota composition in type 2 diabetic mice by capsicum residue soluble dietary fiber. *Food Funct.* 2025;16:8021–37.
7. Klangbud WK. Exploring nipa palm vinegar's potential in managing type 2 diabetes mellitus: a natural approach to α -amylase and α -glucosidase inhibition. *South African J Bot.* 2026;192:705–10.
8. Nugroho GDWI. Phytochemical composition, medicinal uses and other utilization of *Nypa fruticans*. *Int J Bonorowo Wetl.* 2020;10:51–65.
9. Islam F, Aktaruzzaman M, Islam MT, Rodru FI, Yesmine S. Comprehensive metabolite profiling and evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory potencies of *Nypa fruticans* (Wurmb.) leaves: Experimental and in-silico approaches. *Heliyon.* 2025;11.
10. Martín MÁ, Ramos S. Dietary flavonoids and insulin signaling in diabetes and obesity. *Cells.*

- 2021;10:1474.
11. Pattanaik SK, Anil MP, Jena S, Rath D. A Mechanism-based Perspective on the Use of Flavonoids in the Treatment of Diabetes and its Complications. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2026;22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1573399826000107>
12. 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;9:925.
13. Razali NI, Widyawati T, Anggraini DR, Lim V, Yusoff NA. Effect of nipa palm (*Nypa fruticans* Wurmb.) vinegar on the incretin hormones and intestinal glucose transporters in type 2 diabetes mellitus rat model. *BMC Complement Med Ther*. 2025;25:192.
14. Raharjo D, Sujono TA. Ethyl acetate Fraction of *Nypa fruticans* Wurmb Leaves Enhances Antihyperglycemic Activity, Insulin Secretion, Pancreatic β -cell Mass, and GLUT2 Expression. *Trop J Nat Prod Res*. 2025;9:4889.
15. Islam F, Ahmad S, Rodru FI, Hasan MN, Hasan Zilani MN, Kamal M, et al. Hepatoprotective potential of *Nypa fruticans* leaves: Insights from integrated experimental and computational approaches. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2026;363:121403. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874126002540>
16. Simangunsong I, Pertiwi D, Dalimunthe A, Asfianti V. Effect of Tocotrienol Rich Fraction (TRF) Administration on Blood Glucose and Cholesterol in Streptozotocin Induced and High Fat Diet Rats. *J Farm*. 2026;8:1214–23.
17. Ariyandy A, Febriza A, Aswad M, Anggita D, Supriadi T, NR DF, et al. Impact of fig leaf extract (*Ficus carica* L.) on GLUT-2 expression in pancreatic β cells and hepatic cells of Wistar rats induced by streptozotocin-nicotinamide. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2025;31:97.
18. Schaubroeck KJ, Leitner BP, Perry RJ. An optimized method for tissue glycogen quantification. *Physiol Rep*. 2022;10:e15195.
19. Ramadhan ABRAB, Riansyah GH, Amin S. Potential of Flavonoids from Cat's Whiskers Plant (*Orthosiphon Stamineus*) as Antidiabetic Candidates through Inhibition of Tyrosine Phosphatase 1B and Aldose Reductase Proteins. *J Farm*. 2025;7:311–8.
20. Luo M-J, Wang Y, Chen S-Y, Yang Z-M. Astragalus polysaccharides alleviate type 2 diabetic rats by reversing the expressions of sweet taste receptors and genes related to glycolipid metabolism in liver. *Front Pharmacol*. 2022;13:916603.
21. Xia T, Xu W-J, Hu Y-N, Luo Z-Y, He W, Liu C-S, et al. Simiao Wan and its ingredients alleviate type 2 diabetes mellitus via IRS1/AKT2/FOXO1/GLUT2 signaling. *Front Nutr*. 2023;9:1012961.
22. Chatatikun M, Kwanhian W. Phenolic profile of nipa palm vinegar and evaluation of its antilipidemic activities. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2020;2020.
23. Choi H-J, 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.
24. Gaber HFB, Mahfouz MK, Moawed FSM, Ahmed ESA, Abo-Zaid OAR. Quercetin mitigates hepatic injury by inhibiting TGF- β /p-Smad3 signaling pathway activation and enhancing AMPK activity in type 2 diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2025;15:150–7.
25. Wang D, Yang L, Liu Y. Targeting AMPK signaling in the liver: implications for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Curr Drug Targets*. 2022;23:1057–71.
26. Choi H-J, Alam MB, Baek M-E, Kwon Y-G, Lim J-Y, Lee S-H. Protection against UVB-induced photoaging by *Nypa fruticans* via inhibition of MAPK/AP-1/MMP-1 signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
27. Dzah CS, Asante-Donyinah D, Letsyo E, Dzikunoo J, Adams ZS. Dietary polyphenols and obesity: A review of polyphenol effects on lipid and glucose metabolism, mitochondrial homeostasis, and starch digestibility and absorption. *Plant Foods Hum Nutr*. 2023;78:1–12.
28. Yi X, Dong M, Guo N, Tian J, Lei P, Wang S, et al. Flavonoids improve type 2 diabetes mellitus and its complications: A review. *Front Nutr*. 2023;10:1192131.