

Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Jambu Biji dan Daun Rambutan pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi *Streptozotocin*

Antidiabetic Activity of Guava and Rambutan Leaf Extract Combination in Streptozotocin-Induced Male White Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)

Lintang Oktavian Pradani¹, Tri Cahyani Widiastuti^{2*}, Muhammad Husnul Khuluq²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Jl. Yos Sudarso 461, Gombong, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia, 54411

²Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Jl. Yos Sudarso 461, Gombong, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia, 54411

Diajukan : 16-03-2025

Direvisi : 24-08-2025

Disetujui : 28-09-2025

Kata Kunci: Antidiabetes, Daun Jambu Biji, Daun Rambutan, *Streptozotocin*

Keywords: Antidiabetic, Guava leaves, Rambutan leaves, *Streptozotocin*

Korespondensi:

Tri Cahyani Widiastuti
tricahyani@unimugo.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2025 Penulis

Abstrak

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat defisiensi insulin atau resistensi terhadap insulin. Penggunaan obat antidiabetik oral dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping dan biaya yang tinggi, sehingga diperlukan alternatif yang lebih aman. Pemanfaatan bahan alam sebagai obat herbal menjadi salah satu pilihan karena memiliki efek samping relatif lebih sedikit. Daun jambu biji (*Psidium guajava*) dan daun rambutan (*Nephelium lappaceum*) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan menentukan dosis optimal kombinasi ekstrak etanol daun jambu biji (EEDJB) dan daun rambutan (EEDR) dalam pengendalian kadar glukosa darah pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, dilanjutkan standarisasi dan uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT) untuk identifikasi senyawa aktif. Sebanyak 32 ekor tikus dibagi menjadi delapan kelompok perlakuan: kontrol sehat, kontrol negatif (CMC-Na 0,5%), kontrol positif (glimepirid 0,036 mg/kgBB), ekstrak tunggal daun jambu biji (50 mg/kgBB), ekstrak tunggal daun rambutan (70 mg/kgBB), serta tiga kombinasi ekstrak (50%:50%, 75%:25%, dan 25%:75%). Induksi diabetes dilakukan dengan streptozotocin intraperitoneal. Kadar glukosa darah diukur setiap tujuh hari selama 21 hari menggunakan glukometer. Analisis statistik menggunakan One-Way ANOVA dan uji Post Hoc Games-Howell. Hasil menunjukkan ekstrak memenuhi persyaratan standarisasi dan mengandung flavonoid. Penurunan kadar glukosa tertinggi diperoleh pada kombinasi 25%:75% (EEDJB:EEDR) sebesar 72%, dengan perbedaan signifikan dibandingkan kontrol negatif. Kombinasi ekstrak daun jambu biji dan rambutan berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antidiabetik berbahan alam.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels due to insulin deficiency or resistance. Long-term use of oral antidiabetic drugs can lead to adverse effects and high costs, making safer alternatives necessary. Herbal medicines derived from natural sources offer a promising option with relatively fewer side effects. Guava (*Psidium guajava*) and rambutan (*Nephelium lappaceum*) leaves are known to contain bioactive compounds with potential antihyperglycemic properties. This study aimed to determine the optimal dose combination of guava and rambutan leaf extracts for controlling blood glucose levels in streptozotocin-induced Wistar rats (*Rattus norvegicus*). The extracts were prepared using maceration, standardized, and analyzed by Thin Layer Chromatography (TLC) to identify active compounds. Thirty-two rats were divided into eight groups: healthy control, negative control (CMC-Na 0.5%), positive control (glimepiride 0.036 mg/kg BW), single extract of guava leaves (50 mg/kg BW), single extract of rambutan leaves (70 mg/kg BW), and three combinations of extracts (50%:50%, 75%:25%, and 25%:75%). Diabetes was induced intraperitoneally using streptozotocin. Blood glucose levels were measured every seven days for 21 days using a glucometer. Data were analyzed using One-Way ANOVA followed by Games-Howell post hoc test. The extracts met standardization requirements and contained flavonoids. The highest glucose reduction (72%) was observed in the 25%:75% combination (guava:rambutan), showing a significant difference compared to the negative control. These findings suggest that the combination of guava and rambutan leaf extracts has strong potential as a natural antidiabetic agent.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11thEd.):

Pradani LO, Widiastuti TC, Khuluq MH. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Jambu Biji dan Daun Rambutan pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin. *J. Ilm. Medicam.*, 2025;11(2), 236-244, DOI: [10.36733/medicamento.v11i2.9887](https://doi.org/10.36733/medicamento.v11i2.9887)

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang terus meningkat secara global. Epidemiologi diabetes menunjukkan bahwa penyakit ini tidak hanya berdampak pada individu, tetapi juga menjadi masalah kesehatan masyarakat dengan pengaruh sosial-ekonomi yang signifikan.¹ Diabetes disebabkan oleh defisiensi insulin (tipe 1) atau resistensi insulin (tipe 2), yang menimbulkan hiperglikemia kronis, stres oksidatif, inflamasi, dan kerusakan organ target.² Obat diabetes yang tersedia saat ini, seperti metformin, sulfonilurea, dan insulin, memiliki keterbatasan berupa efek samping, biaya tinggi, serta kurang optimal dalam mencegah komplikasi. Salah satu solusi potensial adalah terapi berbasis bahan alam atau kombinasi pendekatan gaya hidup dan farmakoterapi.³ Efektivitas terapi diuji melalui uji *in vitro*, *in vivo*, hingga uji klinis terkontrol acak (RCT), dengan analisis statistik seperti *t-test*, ANOVA, uji *post hoc*, interval kepercayaan 95%, dan ukuran efek untuk memastikan perbedaan signifikan secara ilmiah dan klinis.⁴

Hiperglikemia kronis merupakan ciri khas diabetes melitus (DM) dan sering disertai gangguan metabolisme lemak serta protein.⁵ Kondisi ini dapat memicu stres oksidatif akibat pembentukan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang berpotensi merusak sel β pankreas dan menurunkan produksi insulin.⁶ *Streptozotocin* (STZ) adalah senyawa diabetogenik yang bersifat radikal bebas dan umum digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji, baik untuk model diabetes tipe 1 maupun tipe 2.^{7,8}

Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, terdapat 537 juta orang berusia 20-79 tahun di seluruh dunia yang menderita diabetes. Indonesia menempati posisi lima besar negara dengan prevalensi diabetes tertinggi, yaitu lebih dari 19,5 juta jiwa pada rentang usia yang sama.⁹ Berdasarkan data Dinas Kesehatan Kabupaten Kebumen, jumlah kasus diabetes melitus di wilayah tersebut mencapai 10.580 orang pada tahun 2020, menjadikannya salah satu masalah penyakit tidak menular yang perlu mendapat perhatian.

Pengobatan diabetes meliputi terapi farmakologi dan nonfarmakologi. Strategi nonfarmakologi mencakup perubahan pola makan, aktivitas fisik, dan olahraga teratur.¹⁰ Sementara itu, terapi farmakologi melibatkan pemberian insulin dan obat antidiabetik oral.¹¹ Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan penggunaan pengobatan tradisional sebagai alternatif untuk menjaga kesehatan umum serta mencegah dan mengobati penyakit degeneratif, termasuk diabetes melitus.¹² Penggunaan obat herbal berbahan alami menjadi salah satu alternatif karena mudah diperoleh, terjangkau, dan memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit.^{13,14}

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai obat herbal adalah jambu biji (*Psidium guajava* L.), yang banyak ditemukan di Indonesia. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun jambu biji mengandung flavonoid, terutama quercetin, yang diyakini dapat meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel hati sehingga menurunkan kadar glukosa darah.¹⁵ Berdasarkan penelitian Yanuarty, penapisan fitokimia mengidentifikasi kandungan flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan polifenol pada simplisia daun jambu biji. Dilaporkan juga bahwa pemberian ekstrak etanol daun jambu biji pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin dosis 250 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah rata-rata sebesar 119,2 mg/dL.¹⁶

Selain jambu biji, rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) juga dilaporkan memiliki efek antidiabetes. Penelitian Suliska menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun rambutan memiliki aktivitas antihiperglikemik paling besar pada dosis 50 mg/kgBB. Penapisan fitokimia mengungkapkan kandungan flavonoid, tanin, dan saponin dalam daun rambutan.¹⁷ Mekanisme kerja senyawa tersebut diduga terkait dengan aktivitas antioksidan yang mampu menghambat pembentukan radikal bebas atau meningkatkan efektivitas enzim pertahanan terhadap stres oksidatif.¹⁸

Penelitian Yanuarty menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki potensi menurunkan kadar glukosa darah pada dosis 150 mg, 250 mg, dan 350 mg.¹⁶ Sementara itu, penelitian Suliska membuktikan bahwa ekstrak daun rambutan dosis 50 mg/kgBB memberikan efek antihiperglikemia terbaik dibandingkan dosis 25 mg/kgBB dan 10 mg/kgBB,¹⁷ yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis memengaruhi efektivitas. Namun, mekanisme antihiperglikemia ekstrak daun rambutan belum sepenuhnya diketahui. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan menguji aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun jambu biji (EEDJB) dan ekstrak etanol daun rambutan (EEDR) pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotosin. Tujuan penelitian adalah mengevaluasi potensi sinergis kedua ekstrak, apakah kombinasi tersebut memperkuat efek antidiabetes atau justru menurunkannya akibat interaksi antar komponen.

METODE PENELITIAN

Alat. Alat yang digunakan mencakup berbagai perangkat laboratorium (PYREX) dan peralatan seperti *vortex mixer*, timbangan analitik (OHAUS), oven (MEMMERT), *rotary evaporator* (OHAUS), Kromatografi Lapis Tipis (MERCK), *water bath*, oral sonde, spuit berkapasitas 3 cc dan 5 cc, glukometer (Gluco-Dr), strip uji glukosa.

Bahan. Bahan yang digunakan adalah 32 ekor tikus wistar jantan berat badan 150-200 gram umur 2-3 bulan, tanaman daun jambu biji dan daun rambutan (diambil dari daerah Ambal, Kebumen, Jawa Tengah), etanol 70% (Merck; Darmstadt, Jerman), air suling, metanol, quercetin (Sigma-Aldrich; St. Louis, AS), plat silika gel GF254, Na-CMC, kertas saring, NaOH, glimepiride, asam tanat, FeCl₃, asam klorida, kloroform, etil asetat, asam asetat, butanol, makanan tikus standar (pelet), aluminium foil, kain kasa, dan kapas alkohol.

Prosedur Penelitian.

Pembuatan Simplisia dan Ekstraksi

Daun jambu biji dan daun rambutan segar yang telah dibersihkan dipotong kecil dan dikeringkan di bawah sinar matahari ditutup dengan kain hitam. Simplisia yang kering ditumbuk menjadi serbuk.¹⁹ Prosedur maserasi digunakan untuk membuat ekstrak dari daun jambu biji dan rambutan. Proses maserasi dilakukan menggunakan etanol 70% serbuk daun dengan rasio 1:10 pada suhu kamar. Campuran diaduk selama 30 menit sebelum direndam selama 72 jam. Maserat yang dihasilkan disaring dan filtrat dipisahkan dari pelarut sampai diperoleh ekstrak kental, kemudian dikentalkan menggunakan rotary evaporator dengan suhu yang disesuaikan pada 50°C.²⁰

*Standarisasi Ekstrak*²¹

Pengujian mutu ekstrak meliputi uji organoleptik, kadar air, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam. Uji organoleptik dilakukan untuk menilai karakteristik fisik ekstrak, mencakup warna, tekstur, bau, dan rasa. Penentuan kadar air diawali dengan penimbangan wadah, kemudian menimbang ekstrak sebanyak 2 gram, yang selanjutnya dikeringkan selama 5 jam pada suhu 150°C dan dicatat beratnya. Prosedur ini diulang setiap satu jam hingga selisih berat antar pengukuran tidak melebihi 10%. Kadar abu total ditentukan dengan memasukkan 2 gram ekstrak ke dalam cawan silika yang telah dipanaskan dan ditimbang, kemudian sisa kertas saring dibakar dalam cawan yang sama. Filtrat diuapkan dan dibakar kembali hingga diperoleh berat konstan, dengan kadar abu total yang baik kurang dari 10%. Untuk kadar abu tidak larut asam, abu direbus bersama 25 ml asam sulfat encer selama 5 menit, kemudian disaring menggunakan kertas saring, dicuci dengan air panas, dikeringkan hingga berat konstan, dan ditimbang. Standar kadar abu tidak larut asam yang sesuai adalah 0,7%.

Skrining Fitokimia dan Konfirmasi Kandungan Senyawa

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif dalam ekstrak etanol daun jambu biji dan rambutan melalui uji flavonoid, tanin, dan saponin, serta konfirmasi dengan metode KLT. Uji flavonoid dilakukan dengan mencampurkan 4 ml larutan ekstrak dengan 1 ml metanol, kemudian dipanaskan sambil ditambahkan magnesium. Setelah itu, ditambahkan 5-6 tetes HCl encer; perubahan warna menjadi merah atau oranye menunjukkan adanya flavonoid.²² Uji tanin dilakukan dengan melarutkan ekstrak

dalam air suling, menyaringnya, lalu menambahkan 1-3 tetes larutan FeCl_3 1%; terbentuknya warna hitam atau biru kehijauan menandakan adanya tanin.²³ Uji saponin dilakukan dengan melarutkan 0,5 gram ekstrak dalam 10 ml air panas, didinginkan, kemudian dikocok kuat selama 10 detik; terbentuknya buih stabil selama 10 menit menunjukkan adanya saponin.²⁴ Konfirmasi kandungan senyawa dilakukan dengan metode uji tabung untuk flavonoid, tanin, dan saponin, serta KLT untuk mendeteksi senyawa beraktivitas antidiabetik, yaitu flavonoid. Pada uji KLT, pelat silika gel GF254 dipanaskan dalam oven 10 menit pada suhu 100°C untuk aktivasi, dengan fase gerak berupa campuran butanol:asam asetat:akuades (6:2:2). Quersetin digunakan sebagai pembanding untuk identifikasi flavonoid.²⁵

Uji Aktivitas Antidiabetes

Uji aktivitas antidiabetes dilakukan sesuai standar etika penelitian hewan yang telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (Nomor: **022405062**). Hewan uji berupa tikus jantan *Rattus norvegicus* berusia 2-3 bulan dengan berat 150-200 g diadaptasi selama tujuh hari, kemudian dipuasakan 8-12 jam sebelum perlakuan.²⁶ Tikus dibagi menjadi delapan kelompok sebagai berikut:

1. Kelompok 1: Kelompok sehat tanpa perlakuan apapun,
2. Kelompok 2: Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%/hari),
3. Kelompok 3: Kontrol positif (glimepirid 0,036 mg/kgBB)
4. Kelompok 4: diberi ekstrak etanol daun jambu biji (EEDJB) (50 mg/kgBB/hari),
5. Kelompok 5: diberi ekstrak etanol daun rambutan (EEDR) (70 mg/kgBB/hari),
6. Kelompok 6: diberi kombinasi ekstrak EEDJB-EEDR (50%:50%) per hari,
7. Kelompok 7: diberi kombinasi ekstrak EEDJB-EEDR (75%:25%) per hari, dan
8. Kelompok 8: diberi kombinasi ekstrak EEDJB-EEDR 25%:75%) per hari.

Induksi diabetes dilakukan pada hari ke-8 dengan pemberian *Streptozotocin* intraperitoneal dosis 45 mg/kgBB. Tikus dinyatakan diabetes bila kadar glukosa darah >200 mg/dL pada hari ketiga setelah induksi.⁷ Perlakuan diberikan sekali sehari selama 21 hari. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui vena ekor pada hari ke-0, 7, 14, dan 21 dalam kondisi puasa, kemudian diukur menggunakan glucometer. Hewan uji dipelihara dengan pemberian pakan dan minum setiap hari, kandang beralas serbuk kayu dengan penutup kawat. Pemusnahan dilakukan secara etis menggunakan metode *euthanasia* fisik (*cervical dislocation*) setelah hewan dianestesi, dan prosedur ini tidak dilakukan saat hewan dalam keadaan sadar.

Analisis Data.

Penurunan kadar glukosa darah dihitung menggunakan rumus pada Persamaan (1). Persentase penurunan yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25. Analisis dilakukan dengan uji ANOVA satu arah (One-Way ANOVA) pada taraf kepercayaan 95% untuk menguji hipotesis komparatif, dilanjutkan dengan uji Post Hoc Games-Howell guna mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Perbedaan dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Efektivitas perlakuan dalam menurunkan kadar glukosa darah ditentukan berdasarkan persentase penurunan kadar glukosa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang telah dinyatakan diabetes, dengan membandingkan kadar awal dan kadar setelah perlakuan.²⁷

$$\% \text{Penurunan} = \frac{(H_0 - H_{21})}{H_0} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan:

H_0 = Kadar gula darah awal

H_{21} = Kadar gula darah akhir

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dan daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan pelarut etanol 70% menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 10% untuk masing-masing daun. Berdasarkan hasil skrining fitokimia, ekstrak etanol daun jambu biji mengandung tanin, saponin, dan flavonoid.

Temuan ini sejalan dengan penelitian Yanuarty yang melaporkan bahwa ekstrak etanol daun jambu biji mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan polifenol.¹⁶ Hasil skrining fitokimia yang ditampilkan pada **Tabel 1** juga menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun rambutan mengandung flavonoid, tanin, dan saponin. Hal ini konsisten dengan penelitian Suliska yang menemukan komponen flavonoid, tanin, dan saponin dalam ekstrak etanol daun rambutan.¹⁷

Tabel 1. Skrining Fitokimia

Uji	Hasil		Keterangan
	EEDJB	EEDR	
Flavonoid	+	+	Merah
Tanin	+	+	Hitam
Saponin	+	+	Terbentuk buih

Keterangan: EEDJB = Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji, EEDR = Ekstrak Etanol Daun Rambutan.

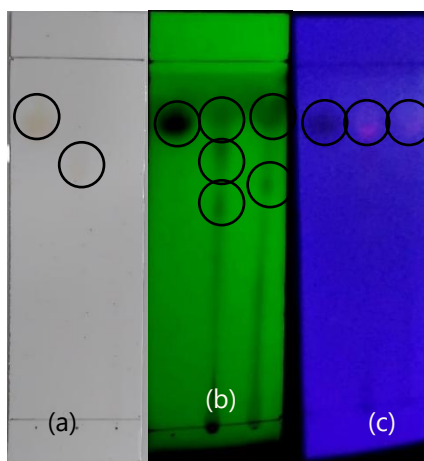
Hasil penetapan kadar air dan kadar abu total ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dan daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang tercantum pada **Tabel 2** memenuhi standar <10% sesuai referensi.²¹ Kedua ekstrak tidak memenuhi standar kadar abu tidak larut asam (**Tabel 2**), yang kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain kesalahan teknik analisis, kontaminasi bahan baku, serta pengaruh suhu dan kondisi laboratorium terhadap hasil pengujian.²⁸

Tabel 2. Standarisasi Ekstrak

No	Uji Standarisasi	Hasil	Standar ²¹
1.	Organoleptis EEDJB		
	• Bau	Khas	Khas
	• Rasa	Pahit	Kelat
	• Warna	Hijau Pekat	Coklat Pekat
	• Bentuk	Kental	Kental
	Organoleptis EEDR		
	• Bau	Khas	Khas
	• Rasa	Pahit	Pahit
	• Warna	Hijau Pekat	Hijau Pekat
	• Bentuk	Kental	Kental
2.	Kadar Air		
	• EEDJB	6,7%	<10%
	• EEDR	6,8%	<10%
3.	Kadar Abu Total		
	• EEDJB	3,9%	<10%
	• EEDR	3,3%	<10%
4.	Kadar Abu Tidak Larut Asam		
	• EEDJB	4,7%	<0,7%
	• EEDR	4,6%	<0,7%

Keterangan: EEDJB = Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji, EEDR = Ekstrak Etanol Daun Rambutan

Hasil uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT) terhadap ekstrak etanol daun jambu biji dan daun rambutan menggunakan fase gerak campuran butanol:asam asetat:akuades (6:2:2) menunjukkan adanya senyawa flavonoid jenis kuersetin. Nilai R_f sebesar 0,88 yang diperoleh dari kedua ekstrak sesuai dengan nilai R_f senyawa pembanding kuersetin, mengindikasikan kesamaan komponen senyawa. Keberadaan flavonoid juga ditunjukkan oleh bercak berwarna merah pada sinar UV 366 nm. Secara umum, flavonoid ditandai dengan bercak berwarna biru, merah, atau hijau kekuningan di bawah sinar UV 366 nm, sedangkan pada sinar UV 254 nm bercak tampak gelap atau hitam dan berubah menjadi hijau kekuningan setelah disinari (**Gambar 1**).²⁵



Gambar 1. (a) Pengamatan pada sinar tampak (b) Pengamatan pada λ 254 nm (c) Pengamatan pada λ 366 nm

Campuran ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dan daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) diuji aktivitas antidiabetesnya pada tikus Wistar jantan. Pemilihan tikus jantan didasarkan pada stabilitas biologis yang lebih baik dibandingkan tikus betina, laju metabolisme obat yang lebih cepat, serta tidak terpengaruh oleh siklus estrus.²⁹ Hewan uji sebanyak 32 ekor dengan berat badan 150-200 g dibagi ke dalam delapan kelompok, yaitu kelompok sehat, kontrol negatif, kontrol positif, EEDJB 50 mg/kgBB, EEDR 70 mg/kgBB, kombinasi EEDJB:EEDR (50%:50%), (75%:25%), dan (25%:75%).

Induksi diabetes dilakukan menggunakan *streptozotocin*, senyawa diabetogenik yang bersifat toksik terhadap sel β pankreas melalui pembentukan radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS).⁷ Mekanisme ini menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan penurunan ekspresi GLUT2, sehingga mengganggu produksi insulin.³⁰ Dalam penelitian ini, *streptozotocin* diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 45 mg/kgBB, yang ditetapkan berdasarkan berat badan tikus.³¹ Dosis 40-45 mg/kgBB diketahui dapat menimbulkan gangguan insulin perifer dan menyerupai kondisi diabetes tipe 2.³² Tikus dinyatakan menderita diabetes apabila kadar glukosa darah mencapai ≥ 200 mg/dL atau ≥ 135 mg/dL tiga hari setelah induksi *streptozotocin*.⁷

Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Diinduksi STZ

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)				Mean	%Penurunan KGD
	H-0	H-7	H-14	H-21		
Kontrol Sehat	94	105	106	89	98	5%
Kontrol Negatif	194	201	168	153	179	21%
Kontrol Positif	250	104	89	84	132	66%
EEDJB 50 mg/kgBB	200	183	159	132	167	34%
EEDR 70 mg/kgBB	238	177	163	146	181	39%
EEDJB:EEDR (50%:50%)	333	280	240	196	262	41%
EEDJB:EEDR (75%:25%)	317	278	213	131	235	59%
EEDJB:EEDR (25%:75%)	324	242	188	90	211	72%

Keterangan: EEDJB = Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji, EEDR = Ekstrak Etanol Daun Rambutan

Tabel 3 menunjukkan bahwa kelompok kombinasi EEDJB:EEDR (25%:75%) memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah tertinggi pada tikus, yaitu sebesar 72%. Penurunan ini lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif yang menunjukkan penurunan sebesar 66%, serta jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif yang hanya menurun 21%. Temuan ini mengindikasikan bahwa efektivitas penurunan kadar glukosa darah meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak.³³ Hal ini diduga karena pemberian dosis yang lebih tinggi meningkatkan konsentrasi senyawa aktif sehingga memperkuat sifat antidiabetik.³³

Analisis statistik menggunakan uji Post Hoc Games-Howell menunjukkan bahwa kombinasi EEDJB:EEDR (50%:50%) dibandingkan dengan (75%:25%) memiliki nilai $p > 0,05$, yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kombinasi tersebut. Sebaliknya, kombinasi (75%:25%) dibandingkan dengan (25%:75%) menunjukkan nilai $p < 0,05$, menandakan adanya perbedaan signifikan. Demikian pula,

kombinasi (25%:75%) dibandingkan dengan (50%:50%) juga menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Secara keseluruhan, kombinasi ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dan daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) memberikan penurunan kadar glukosa darah yang lebih tinggi dibandingkan ekstrak tunggal, sehingga terbukti lebih efektif. Efektivitas ini diduga terkait dengan peningkatan jumlah senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin dalam kombinasi, yang menciptakan interaksi sinergis dan memperkuat efek antidiabetes. Namun, kombinasi ekstrak tidak dapat dianggap sebagai terapi penyembuhan diabetes, melainkan berperan menurunkan kadar glukosa darah dan membantu mencegah komplikasi akibat hiperglikemia.

Daun jambu biji diketahui mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan polifenol,¹⁶ sedangkan daun rambutan mengandung flavonoid, tanin, dan saponin.¹⁷ Flavonoid merupakan senyawa utama yang berperan dalam aktivitas antidiabetes, dengan mekanisme meningkatkan sensitivitas insulin, melindungi sel β pankreas dari kerusakan akibat ROS, merangsang sekresi insulin, serta mendukung regenerasi sel β pankreas.^{6,34,35} Selain itu, flavonoid, khususnya quercetin, dapat menghambat penyerapan glukosa melalui GLUT2 di mukosa usus sehingga menurunkan absorpsi glukosa.³⁶ Aktivitas antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun jambu biji dan daun rambutan terutama disebabkan oleh kandungan flavonoid yang memiliki sifat antioksidan, mampu mengikat radikal bebas, dan memaksimalkan produksi insulin. Penelitian sebelumnya juga mendukung efektivitas kombinasi ekstrak tanaman, seperti kombinasi daun salam dan jambu biji yang menurunkan kadar glukosa darah sebesar 50–60% dalam 15 hari.^{14,23,37}

Berdasarkan hasil penelitian ini, kombinasi ekstrak etanol daun rambutan dan jambu biji menunjukkan efek lebih kuat dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes dibandingkan ekstrak tunggal. Namun, perlu diperhatikan potensi toksisitas, terutama pada kombinasi EEDJB:EEDR (25%:75%) yang menyebabkan kematian tikus. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk menentukan dosis optimal dan melakukan uji toksisitas.

SIMPULAN

Kombinasi ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dan ekstrak etanol daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menunjukkan efek sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes, dengan hasil yang lebih signifikan dibandingkan pemberian masing-masing ekstrak secara tunggal. Dosis kombinasi optimal yang memberikan penurunan kadar glukosa tertinggi adalah EEDJB:EEDR (25%:75%) dengan konsentrasi ekstrak 50 mg/kgBB dan 70 mg/kgBB, yang menghasilkan persentase penurunan sebesar 72%. Temuan ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan formulasi fitoterapi berbahan kombinasi ekstrak daun jambu biji dan rambutan sebagai kandidat antidiabetik alami yang berpotensi mendukung terapi komplementer dan mengurangi ketergantungan pada obat sintetik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Universitas Muhammadiyah Gombong atas fasilitas dan dukungannya dalam menyelesaikan penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A

- Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
4. Theodoros Kyriazos MP. Dealing with Multicollinearity in Factor Analysis: The Problem, Detections, and Solutions. *Open J Stat*. 2018;Vol. 13:No.3.
5. DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. Farmakoterapi: Pendekatan Patofisiologis, 11e. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. McGraw-Hill Education; 2020.
6. Prawitasari DS. Artikel Review: Diabetes Melitus dan Antioksidan. 2019;1(1):47-51.
7. Nugraha MR, Hasanah AN. Review Artikel: Metode Pengujian Aktivitas Antidiabetes. *Farmaka*. 2018;16:28-34.
8. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI J*. 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720
9. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. In IDF Diabetes Atlas 2021 10th Edition (10 ed.). Published online 2021.
10. Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., dan Dipiro C V. Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition. In ; 2015.
11. Kemenkes RI. INFODATIN. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. In ; 2019.
12. Alamry. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skleels) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia yang Diinduksi Streptozotocin. Published online 2016;Hal.: 1-5, 8-12, 16-18, 25-28, 47-48.
13. Hikmah N, Yuliet Y, Khaerati K. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Di Induksi Streptozotocin. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2016;2(1):24-30. doi:10.22487/j24428744.2016.v2.i1.5300
14. Sukmawati, Emelda A, Astriani YR. Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) sebagai Antidiabetes Oral pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Antihyperglycemic Activity of Combination of *Syzygium polyanthum* and *Psidium guajava* leaves. *Pharm J Indones*. 2018;4(1):17-22.
15. Guspratiwi R, Mursyida E, Yulinar Y. Pengaruh Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar Jantan (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Collab Med J*. 2019;2(3):106-116.
16. Yanuarty R. Uji efek ekstrak etanol daun jambu biji terhadap kadar gula darah tikus putih jantan diinduksi pakan tinggi lemak dan streptozotocin. 2020;(2).
17. Suliska N, Maryam S, Leni N. Efek Antihyperglikemia Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L .) pada Mencit Jantan (Swiss Webster) dengan Metode Induksi Glukosa Antihyperglycemia Effects of Ethanol Extract of Rambutan Leaves (*Nephelium lappaceum* L .) in Glucose-Induced. 2020;2(6):128-137.
18. Noorma Yahni; nur mahdi; aniagustina. formulasi sediaan lotion antioksidan dari ekstrak etanol daun rambutan *Nephelium Lappaceum* Linn (Formulation of Antioxidant Lotion Form From Ethanol Extract of Rambutan Leaves. *Curr Sci Technol*. 2022;6(1):574-580.
19. Rahayu, T. P., Kiromah, N. Z. W., Agustina ND. Study On Anti-Bacterial Activity Of Methanol Extract Of Ganitri (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb.) Leaves Against *Staphylococcus Epidermidis* Bacteria. *URECOL J*. 2021;1(2):80-87.
20. Zukhruf N, Kiromah W, Husein S, et al. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb.) dengan Metode DPPH (2,2 Difenil-1-Pikrilhidazil) Antioxidant Activity Test of Ganitri (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb.) Leaf Ethanol Extract Using the DPPH (2,2 Difenil-1-Pikril. *J Farm Indones*. 2021;18(1):60-67.
21. Kementrian Kesehatan RI. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II Tahun 2017. *Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehat*. Published online 2017:212; 350.
22. Jayashree I, Geetha DH, Rajeswari M. Evaluation of Anti-Microbial Activity of *Elaeocarpus tuberculatus* Roxb . *Tamil Nadu, India*. 2016;16(11):1726-1731. doi:10.5829/idosi.aejaes.2016.1726.1731

23. Tandi J. Screening of Phytochemicals, Antioxidant and Inhibitory Effect on Alpha-Amylase by Ethanolic Extract of *Elaeocarpus ganitrus* (Bark). 2017;01(12):1-23. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.8(12).5270-75
24. Mailuhu M, Runtuwene MRJ, Koleangan HSJ. Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antiksidan Ekstrak Metanol Kulit Batang Soyogik (*Saurauia bracteosa* DC). 2017;10(1):1-6.
25. Tripathi, Y. C., Shukla, P., & Tewari D. Phytochemical Evaluation And Antihyperglycemic Effects Of *Elaeocarpus Ganitrus* Roxb (Rudraksha) In Streptozotocin Induced Diabetes. *Int J Pharm Pharm Sci*. Published online 2015;7(1), 280–283.
26. Rejeki S, Ariyati RW, Widowati LL, Bosma RH. The effect of three cultivation methods and two seedling types on growth, agar content and gel strength of *Gracilaria verrucosa*. *Egypt J Aquat Res*. 2018;44(1):65-70. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejar.2018.01.001
27. Amir MN, Sulitiani Y, Pratiwi I, Wahyudin E, Manggau MA, Ismail S. Aktivitas Antidiabetes Tanaman Durian (*Durio zibethinus* Murr .) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit Yang DiInduksi Streptozotocin. 2020;23(3):75-78. doi:10.20956/mff.v23i3.9396
28. Wulandari, A., & Raharjo R. Pengaruh Variasi Suhu dan Waktu Pengujian Terhadap Hasil Uji Kadar Abu pada Herbal. *J Kim dan Apl*. 2023;15(1), 23-.
29. Tandi J. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burn f.)Alston) Terhadap Glukosa Darah, Ureum Dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Trop Pharm Chem*. 2017;4(2):43-51.
30. Bisala FK, Fitiyani Ya U, Studi PS, Pelita Mas Palu S. Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas Pada Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakol J Farm*. 2019;XVI(1):p.
31. Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Bul Vet Udayana*, 10(2). Published online 2018.
32. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research. 2019;6(3):131-141.
33. Purwaningdyah YG, Widyaningsih TD, Wijayanti N. Efektivitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L .) Sebagai Antidiare Pada Menci Yang Diinduksi *Salmonella typhimurium* Effectiveness of Papaya Seed Extract (*Carica papaya* L) as Antidiarrheal in Mice were Induced *Salmonella typhimurium*. 2015;3(4):1283-1293.
34. Tantriska W. Kandungan Metabolit Sekunder Beberapa Tanaman Yang Berkhasiat Sebagai Antidiabetik. *J Ilm JKA (Jurnal Kesehat Aeromedika)*. 2021;7(2):36-44. doi:10.58550/jka.v7i2.104
35. Sasmita FW, Susetyarini E, Husamah H, Pantiwati Y. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*. 2017;34(1):22. doi:10.20884/1.mib.2017.34.1.412
36. Azzahra A, Farhani N, Syahfitri W, Pasaribu SF. Potensi Kandungan Flavonoid Dalam Kayu Bajakah Sebagai Antidiabetes. *J Pendidik Tambusai*. 2022;6(2):14345-14350.
37. Hilma R, Gustina N, Syahri J, et al. Pengukuran Total Fenolik , Flavonoid , Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Katemas (*Euphorbia heterophylla* , L .) Secara In Vitro dan In Silico Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase. 2020;16(2):240-249. doi:10.20961/alchemy.16.2.40087.240-249