

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU BIJI
(*PSIDIUM GUAJAVA* L.) TERHADAP KADAR GULA DARAH
TIKUS WISTAR JANTAN (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

**THE EFFECT OF 96% EXTRACT ETHANOL OF GUAVA
LEAVES (*PSIDIUM GUAJAVA* L.) ON MALE WISTAR RATS
(*RATTUS NOVERGICUS*) BLOOD GLUCOSE INDUCED BY
ALLOXAN**

Reny Guspratiwi^{1*}, Eliya Mursyida², Yulinar³

^{1,2}*Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrab, Jl. Riau Ujung, No. 73, Kota Pekanbaru, Indonesia*

³*Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrab, Jl. Riau Ujung No. 73, Kota Pekanbaru, Indonesia*

*Email: reny.guspratiwi@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering terjadi. Sekitar 90-95% penderita dari keseluruhan kasus diabetes merupakan pengidap DM tipe 2. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental dengan rancangan penelitian *Randomized post test control group design*. Tikus Wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu normal, kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg BB, dan 600 mg/kg BB. Tikus diinduksi aloksan sebanyak 120 mg/kg BB secara intraperitoneal. Perlakuan diberikan sejak hari ke-3 setelah induksi aloksan hingga hari ke-10. Pengamatan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 5 dan ke-10. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus pada kelompok positif, ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg BB dan 600 mg/kg BB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dibandingkan kelompok negatif. Penurunan yang signifikan ditunjukkan oleh ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol negatif dan positif.

Kata Kunci: *Diabetes Melitus, Daun Jambu Biji, Aloksan, Tikus Wistar*

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) are the most common type of diabetes. Almost 90-95% patients of total diabetes are type 2 DM patients. The study showed guava leaves extract could decrease blood glucose in type 2 DM patients. This study aim to know the effect of 96% etanol extract of guava leaves to reduce male Wistar rats blood glucose induced by alloxan. The method of this study is experimental with randomized post test control group design. Male Wistar rats divided into 5 groups, that are normal, negative control, positive control, 96% etanol extract of guava leaves doses 300 mg/kg and 600 mg/kg. Alloxan 120 mg/kg was induced into Rats model by intra-peritoneal. The treatment was given since day 3rd till day 10th after alloxan administration. Observation of blood glucose level was carried out on day 5th and 10th. Rats model of positive control, 96% etanol extract of guava leaves 300 mg/kg and 600 mg/kg showed decrease in blood glucose level. Significant decrease showed by 96% etanol extract of guava leaves doses 300 mg/kg compared to negative and positive control.

Keyword: Diabetes Mellitus, Guava Leaf, Wistar Rat, Alloxan

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolisme dengan karakteristik hiperglikemik yang disebabkan oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Hiperglikemia kronis dari diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai organ dalam jangka waktu yang lama, terutama pada mata, ginjal, saraf, hati dan pembuluh darah. DM dapat diklasifikasikan dalam beberapa kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, gestasional diabetes dan diabetes tipe spesifik lain [1].

DM tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin pada jaringan target, sekresi insulin berkurang, dan akhirnya penurunan fungsi sel β pankreas sehingga diperlukan terapi insulin [2]. Resistansi insulin pada DM tipe 2 dicirikan oleh terjadinya kerusakan pada sinyal insulin post reseptor yang

menyebabkan kelainan aksi metabolik insulin [3]. Mekanisme resistensi insulin dipengaruhi oleh sejumlah molekul yang umumnya berhubungan dengan jaringan adiposa [4].

Masyarakat telah terbiasa mengonsumsi terapi pelengkap pengobatan DM tipe 2 menggunakan tanaman tradisional. Salah satu yang biasa digunakan yaitu daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). Beberapa penelitian terdahulu tentang pengaruh daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai anti diabetes telah dilakukan antara lain penelitian Musdja *et al*, pada tahun 2017 [5] yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) memiliki efek sebagai anti-hiperglikemik. Penelitian lainnya juga telah dilakukan oleh Sutriana *et al*, (2011) [6] yang menunjukkan terjadi penurunan glukosa dalam darah yang

disebabkan oleh stimulasi sekresi insulin setelah mengkonsumsi ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.).

Daun jambu biji mengandung senyawa aktif antara lain asam galat, catechin, polifenol, polisakarida, metanol, dan komponen flavanoid seperti quercetin, kaempferol, guaijaverin, avicularin, myricetin, hyperin, dan apigenin [7]. Senyawa aktif yang terkandung di dalam daun jambu biji berperan dalam berbagai proses penurunan kadar glukosa darah. Salah satunya adalah kandungan quercetin dan metanol yang berperan dalam meningkatkan penyerapan glukosa pada sel hati sehingga menurunkan kadar glukosa dalam darah [8;9]. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus model DM.

Metode Penelitian

Penelitian ini didesain *eksperimental* dengan rancangan *Randomized post test control group design*. Penelitian dilakukan di laboratorium STIFAR UNRI. Sampel penelitian berupa tikus Wistar jantan sebanyak 25 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok percobaan.

1. Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Biji

Serbuk daun jambu biji sebanyak 3 kg direndam dengan etanol 96% dengan perbandingan 1:2 selama ± 5 hari. Dilakukan penyaringan dan filtratnya dikumpulkan dalam gelas ukur kemudian disaring dengan kertas saring lalu diuapkan dalam oven dengan suhu 40°C sampai didapatkan ekstrak pekat.

2. Perlakuan

Hewan uji diadaptasikan selama 7 hari lalu diinjeksi aloksan 120 mg/kg BB secara intraperitoneal. Perlakuan percobaan dilakukan 3 hari setelah injeksi aloksan. Kelompok perlakuan terdiri atas kelompok normal, kelompok negatif (aquades), kelompok positif (glibenklamid 5 mg/kg BB), kelompok ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg BB dan dosis 600 mg/kg BB. Perlakuan dilakukan selama 10 hari. Kadar glukosa darah diperiksa pada hari ke 5 dan 10.

3. Analisis data

Uji normalitas data digunakan uji *shapiro-wilk* karena sampel yang digunakan ≤ 50 . Data diketahui normal dan homogen sehingga dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA* dengan *pos hoc* Tukey.

Hasil dan Pembahasan

Rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diberikan ekstrak etanol 96% daun jambu biji dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan data tersebut terlihat bahwa kadar glukosa darah tikus pada kelompok normal berada pada level kadar glukosa normal pada setiap pengukuran. Kadar glukosa darah normal yaitu ≤ 100 mg/dL. Kelompok negatif atau yang diberi aquades memiliki kadar glukosa darah kategori diabetes, yaitu

≥ 126 mg/dL pada setiap pengukuran [1]. Kelompok positif atau dengan pemberian glibenklamid pada pengukuran hari ke-10 setelah perlakuan menunjukkan kadar glukosa darah prediabetes yaitu berada pada rentang 101-125 mg/Dl [1]. Begitu juga dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg BB dan dosis 600 mg/kg BB menunjukkan kadar glukosa darah prediabetes pada pengukuran hari ke-10.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus

Kel	Perlakuan	Pretest	Rata-Rata	
			Post-test H-5 (Selisih Penurunan)	Post-test H-10 (Selisih Penurunan)
1	Normal	90,4	84,8 (5,6)	88,2 (2,2)
2	Aquades	240,4	149,6 (90,8)	132,2 (108,2)
3	Glibenklamid 5 mg/KgBB	271,4	152,6 (118,8)	125,4 (146)
4	Ekstrak 300 mg/KgBB	257,6	177,2 (80,4)	107,8 (149,8)
5	Ekstrak 600 mg/KgBB	252	159,8 (92,2)	112,2 (139,8)

Dilakukan uji normalitas terhadap keseluruhan data kadar glukosa darah tikus dengan uji Shapiro-Wilk. Berdasarkan hasil tersebut, nilai signifikansi di atas 0,05 ($p > 0,05$) menunjukkan data terdistribusi normal. Uji homogenitas Levene juga menunjukkan signifikansi di atas 0,05 ($p > 0,05$) yaitu data terdistribusi homogen.

Selanjutnya dilakukan uji *one way anova* pada hasil pengukuran kadar

glukosa darah, seperti terlihat pada Tabel 2. Berdasarkan hasil uji *one way anova* tersebut, nilai signifikansi di bawah 0,05 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa data kadar glukosa darah tikus di setiap pengukuran berbeda signifikan. Penurunan kadar glukosa darah tikus dengan pemberian dosis 300 mg/Kg BB dan 600 mg/Kg BB pada pengukuran hari ke-5 dan 10 berbeda nyata dibandingkan dengan kadar glukosa

darah semua kelompok kontrol (normal, negatif, dan positif).

Tabel 2. Hasil Uji One Way Anova

ANOVA		Df	Mean Square	F	Signifikansi
PreTest	Between Groups	4	27830,24	25,65	0,00
	Within Groups	20	1084,84		
	Total	24			
Post-test-5	Between Groups	4	6198,3	33,37	0,00
	Within Groups	20	185,74		
	Total	24			
Post-test-10	Between Groups	4	1456,24	40,65	0,00
	Within Groups	20	35,82		
	Total	24			

Berdasarkan hasil uji ANOVA tersebut dilanjutkan dengan uji *Pos Hoc* Tukey, seperti terlihat pada Tabel 4. Hasil uji *Pos Hoc* menunjukkan bahwa pada pengukuran *pre-test* terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Hal tersebut dikarenakan kelompok normal merupakan kelompok yang tidak mendapat perlakuan sama sekali. Sedangkan kelompok lainnya memiliki kadar glukosa darah yang tinggi

karena mendapat perlakuan yang sama yaitu injeksi dengan aloksan, namun tidak berbeda signifikan antar kelompok perlakuan.

Aloksan menyebabkan degradasi parsial sel β pankreas sehingga kualitas dan kuantitas insulin berkurang. Aloksan memiliki bentuk molekular menyerupai glukosa, sehingga aloksan bisa berikatan dengan transporter glukosa berupa GLUT 2. Akibatnya glukosa tidak bisa masuk ke sel, sehingga sekresi insulin tidak bisa diinduksi [10].

Tabel 3. Uji *Pos Hoc* Tukey

		<i>Subset for alpha 0,05</i>			
	Kelompok	N	1	2	3
Pre-Test	Normal	5	90.40		
	Negatif	5		240.40	
	D600	5		252.00	
	D300	5		257.60	
	Positif	5		271.40	
	Sig		1.00	0.581	
	Post-test-5	Normal	5	84.80	
Negatif		5		149.60	
D600		5		152.60	152.60
D300		5		159.80	159.80
Positif		5			177.20
Sig			1.00	0.761	0.066
Post-test-10		Normal	5	88.20	
	Negatif	5			132.20
	D600	5		112.20	
	D300	5		107.80	
	Positif	5			125.40
	Sig		1.00	0.772	0.403
			<i>Subset for alpha 0,05</i>		
	Kelompok	N	1	2	3
Pre-Test	Normal	5	90.40		
	Negatif	5		240.40	
	D600	5		252.00	
	D300	5		257.60	
	Positif	5		271.40	
	Sig		1.00	0.581	
	Post-test-5	Normal	5	84.80	
Negatif		5		149.60	
D600		5		152.60	152.60
D300		5		159.80	159.80
Positif		5			177.20
Sig			1.00	0.761	0.066
Post-test-10		Normal	5	88.20	
	Negatif	5			132.20
	D600	5		112.20	
	D300	5		107.80	
	Positif	5			125.40
	Sig		1.00	0.772	0.403

* N = jumlah data

Data yang digunakan adalah rata-rata setiap data

Pengukuran hari ke-5 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji pada dosis 300 mg/Kg BB dan 600 mg/Kg BB serta pemberian glibenklamid menghasilkan kadar glukosa darah yang tidak berbeda signifikan. Hal tersebut terlihat dari hasil *homogenous subsets* dengan ketiga data berada pada satu kolom yang sama dengan signifikansi 0,066 ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji selama 5 hari belum dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Penelitian Ofoha *et al.*, pada tahun 2017 [11] menyebutkan bahwa semakin lama pemberian ekstrak maka semakin efektif dalam menurunkan glukosa darah.

Akan tetapi, penurunan kadar glukosa darah oleh glibenklamid pada hari ke 5 setelah perlakuan lebih besar dibandingkan dengan ekstrak daun jambu biji, yaitu sebesar 118,8 mg/Dl (Tabel 1). Glibenklamid sebagai kontrol positif dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan produksi insulin pada tikus model DM. Glibenklamid bekerja dengan menghambat channel ATP-sensitive potassium di sel beta pankreas. Hambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel

yang berakibat pada terbukanya *voltage-dependent calcium channels* sehingga kadar kalsium pada sel beta meningkat dan menstimulasi sekresi insulin. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa selain menstimulasi sekresi insulin, sulfonilurea memiliki efek langsung terhadap aktivitas penurunan level glukosa darah. Glibenklamid mengintervensi modulasi transport glukosa melalui ATP-sensitive potassium channel di jaringan perifer dan NO-mediated vasorelaxation yang terinduksi karena tingginya kadar gula darah. Glibenklamid turut campur pada bioenergetik mitokondria pada sel non-pankreatik dengan mempengaruhi membran ion permeabilitas. Glibenklamid juga mampu meningkatkan ekspresi GLUT-1 yang berakibat pada menurunnya kadar gula darah [12].

Pengukuran hari ke-10 menunjukkan kadar glukosa darah tikus dengan pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/Kg BB dan 600 mg/Kg BB mengalami penurunan yang signifikan jika dibandingkan dengan pemberian glibenklamid maupun dengan kontrol negatif. Hasil tersebut terlihat dari lokasi data D300 dan D600 pada kolom ab sedangkan kelompok positif dan negatif

pada kolom abc (Tabel 3). Meskipun penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg dan 600 mg/kg belum mendekati kadar glukosa darah normal (≤ 100 mg/dL) [1]. Akan tetapi, signifikansi penurunan hasil pengukuran pada hari ke-10 setelah perlakuan tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun jambu biji dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih baik dibandingkan glibenklamid. Meskipun besar penurunan kadar glukosa darah pada hari ke 10 dibandingkan dengan pretest (tabel 1) menunjukkan ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg lebih baik dibandingkan yang lainnya. Hal tersebut terlihat dari nilai penurunan kadar glukosa darah hari ke 10 sebesar 149,8 mg/dL dibandingkan kadar glukosa darah pretest. Berdasarkan hasil pengukuran pada hari ke 10 tersebut diketahui bahwa, ekstrak etanol 96% daun jambu biji dosis 300 mg/kg dapat menjadi harapan terapi pelengkap yang menjanjikan bagi penderita diabetes melitus.

Meskipun demikian, berdasarkan uji *Pos Hoc* Tukey, pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji dengan dosis 300 mg/kg BB memiliki pengaruh yang tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan dosis 600 mg/kg BB. Hasil tersebut terlihat dari Tabel 3 yang

menunjukkan kedua dosis berada pada satu kolom dengan signifikansi 0,77 ($p > 0,05$). Oleh karena itu, pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu biji dengan perbedaan dosis tersebut belum bisa menjadi patokan untuk menentukan dosis yang optimal untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus. Musdja *et al*, 2017 [5] menemukan bahwa dosis ekstrak daun jambu biji pada konsentrasi 325 mg/kg BB sudah dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 28,49% selama 14 hari perlakuan. Ogueri *et al.*, pada tahun 2014 [13] menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji dosis 200 mg/kg BB merupakan dosis yang paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan dosis lainnya di bawahnya.

Daun jambu biji memiliki kandungan flavonoid terutama *quarcetin* yang sangat tinggi. *Quarcetin* tersebut diduga menginduksi penyerapan glukosa oleh sel hati sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah [14]. Penelitian ini juga melihat kandungan fitokimia dalam daun jambu biji (Tabel 4) walaupun belum bisa memperlihatkan secara rinci kandungan keseluruhan dari daun jambu biji tersebut.

Tabel 4 Hasil Uji Fitokimia Daun Jambu Biji

Senyawa	Pereaksi	Hasil
Flavonoid	Ekstrak + Serbuk Mg + HCl pekat	Warna merah, merah lembayung, orange dan hijau
Tanin	Ekstrak + FeCl ₃	Warna Hitam

Terdapat beberapa mekanisme yang menyebabkan penurunan glukosa darah oleh daun jambu biji, seperti aktivasi glukoneogenesis oleh hati dan otot dan penghambatan aktivitas α -glukosidase dan α -amilase [15; 16]. Radwan *et al*, 2018 [17] membuktikan dalam penelitiannya bahwa terjadi peningkatan penyerapan glukosa, peningkatan aktivitas hepatic heksokinase serta glukosa 6 fosfat dehidrogenase pada hati dan peningkatan penyerapan glukosa oleh otot dan jaringan perifer. Mekanisme efek daun jambu biji pada penurunan kadar glukosa darah selanjutnya juga dibuktikan oleh Radwan *et al.*, 2018 [17] yaitu terjadi penghambatan penyerapan glukosa oleh usus halus disebabkan oleh pemecahan gula yang tidak terjadi karena α -glukosidase dan α -amilase terhambat. Selain dapat menurunkan kadar glukosa darah, kandungan kimia yang terkandung di dalam ekstrak daun jambu biji diketahui juga memiliki efek regeneratif terhadap sel β pankreas yang telah dirusak oleh

pemberian aloksan. Ekstrak daun jambu biji juga menstimulasi sel β pankreas produksi insulin yang lebih banyak [6].

Referensi

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 34(1): S62-S692.
2. Nyenwe, E.A., Jerkins, T.W., Umpierrez, G.E., Kitabchi, A.E. Management of Type 2 Diabetes: Evolving Strategies for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes, *Metabolism*, 2011 60: 1–23.
3. Zick, Y. Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance, *Biochem. Soc. Trans*, 2004 32: 812-816.
4. Mejia Cristina Fernandez. Molecular basis of type-2 diabetes, *Molecular Endocrinology*, 2006 87-108.
5. Musdja, M.Y., Mahendra, F., & Musir, A. Anti-hyperglycemic effect and glucose tolerance of guava (*Psidium*

- guajava L.) leaf ethanol extract in diabetic rats. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 2017 101
6. Sutriana, A., Aliza, D., Vanda, H., & Nazaruddin. The effect of ethanolic extract of guava leaf (*Psidium guajava* L.) on pancreatic B cells of alloxan induced diabetic rats (*Rattus norvegicus*). *Proceedings of the 7th IMT-GT UNINET and The 3rd International PSU-UNS Conferences on Bioscience*. 2010.
 7. Diaz-de-Cerio, E., Verardo, V., Gomez-Caravaca, A.M., Fernandez-Guietez, A., & Segura-Carretero, A. Health effect of *Psidium guajava* L. leaves: an overview over decade. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 18 (4):897
 8. Lee Y., Lim Y., Kwon O. Selected phytochemicals and culinary plant extracts inhibit fructose uptake in caco-2 cells. *Molecules*. 2015 20:17393–17404
 9. Basha S.K., Kumari V.S. In vitro antidiabetic activity of *Psidium guajava* leaves extracts. *Asian Pac. J. Trop. Dis*. 2(Suppl. S1) 2012:98–100
 10. Ighodaro, O.M. & Akinloye, O.A. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina* 2017 53(6): 365-374.
 11. Ofoha, P.C., & Uadia, R.I.N. Effect Of Ethanolic Leaf Extract Of *Psidium Guajava* Linn. (Guava) In Alloxan-Induced Diabetic Rats. *British Journal of Pharmaceutical Research* 2017 15(4): 1-6.
 12. Sokolovska, J., Isajevs, S., Sugoka, O., Sharipova, J., Paramonova, N., Isajeva, D., Rostoka, E., Sjakste, T., Kalvinsh, I., and Sjakste, N. Comparison of The Effect of Glibenclamide on Metabolic Parameters, GLUT-1 Expression and Liver Injury in Rats With Severe and Mild Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Medicina (Kaunas)*. 2012 48(10): 532-543
 13. Ogueri, C.C., Elekwa, I., Ude, V.C., Ugbogu, A.E. Effect Of Aqueous Extract Of Guava (*Psidium Guajava*) Leaf On Blood Glucose And Liver Enzymes In Alloxan Induced Diabetic Rats. *Journal of Pharmaceutical Research* ; 2014 Vol.4(9): 1079-1087
 14. Fitriani, N.E., Akhmad, S.A., Lestariana, W. Efek Kuersetin Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin-Nicotinamide. *JKKI* ; 2014 Vol.6(2): 104-111.

15. Wang H, Du YJ & Song H-C. α Glucosidase and α -amylase inhibitory activities Of guava leaves. *Food Chemistry*, 2010 123(1):6–1
16. Rawi SM, Iman M, Mourad and Dawlat AS. Biochemical changes in experimental diabetes before and after treatment with mangifera indica and psidium guava extracts. *Int J Pharm Biomed Sci.*, 2011 2(2): 29-41
17. Radwan, S.A., Khadrawi, Y.A., Hafez, G.A., & Mohamed, O.N.A. Effect of Psidium guajava leaf extract, glibenclamide and their combination on rat model of diabetes induced by streptozotocin. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2018 72 (6): 4610-4619.