

EFEK ANTIDIABETES DAUN JAMBU BIJI PADA HEWAN COBA : TINJAUAN KEPUSTAKAAN SISTEMATIS

Sania Aulia Fasa Muzakiyah¹, Oktoviani^{2*}, Ahmad Azmi Nasution³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

³Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

Jl. WR. Supratman, Kandang Limun Bengkulu 3837A, Telp. (07360 349733

Email Korespondensi : oktoviani@unib.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Indonesia menempati urutan kelima penderita diabetes di dunia dan kasus diabetes diperkirakan akan terus meningkat. Pengobatan diabetes yaitu mengonsumsi obat dan perubahan pola hidup. Obat herbal digunakan sebagai obat tambahan maupun obat pengganti untuk penyakit diabetes karena khasiatnya dan memiliki sedikit efek samping. Daun jambu biji merupakan salah satu tanaman tradisional yang banyak digunakan oleh masyarakat. Daun jambu biji telah digunakan sebagai pengobatan diabetes dan hipertensi di Afrika Selatan. Metabolit sekunder yang ditemukan dalam daun jambu biji seperti flavonoid, fenolik dan terpenoid ditemukan memiliki aktivitas antidiabetes. Telah banyak penelitian yang dilakukan, tetapi belum ada tinjauan kepusatakaan sistematis yang membahas efek antidiabetes daun jambu biji pada hewan coba secara komprehensif.

Metode: Tinjauan kepusatakaan sistematis ini dilakukan pada tiga pusat data yaitu Pubmed, Cochrane dan Elsevier. Penelitian yang tidak relevan dan duplikasi dieliminasi, serta dilakukan skrining abstrak dan dilanjutkan dengan membaca keseluruhan teks kepusatakaan untuk memilih jurnal yang memenuhi kriteria inklusi. Telaah kritis atrikel menggunakan instrumen Joana Brigs Institute (JBI).

Hasil: Didapatkan tiga artikel yang memenuhi kriteria. Hasil dari ketiga penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun jambu biji dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak daun jambu biji secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin pada hewan coba.

Kata Kunci: Daun jambu biji, Kadar glukosa darah, Sensitivitas Insulin, Resistensi Insulin, Antidiabetes

ABSTRACT

Background: Indonesia ranks fifth in the world with diabetes and diabetes cases are expected to increase continuously. The treatment of diabetes is taking medication and modifying life style. Herbal medicine is used as an additional or substitute drug for diabetes because of its efficacy and has few side effects. Guava leaf is one of the traditional plants that are widely used by the community. Guava leaves have been used as a treatment for diabetes and hypertension in South Africa. Secondary metabolites found in guava leaves such as flavonoids, phenolics and terpenoids were found to have antidiabetic activity. Previous studies have been conducted, but there was no systematic literature review that discussed the efficacy of the antidiabetic effect administration of guava leaves on experimental animals comprehensively.

Methods: This systematic literature review was conducted on three databases, namely Pubmed, Cochrane and Elsevier. Duplicate and irrelevant studies are eliminated, abstracts are screened and followed by reading the entire articles to select journals that fit the inclusion criteria. Critical appraisal uses Joana Brigs Institute tool.

Results: There were three articles met the criterias. The result of the three studies showed that administration of guava leaf extract is reported able to reduce blood glucose level and improve sensitivity insulin.

Conclusion: Administration of guava leaf extract significantly reduce blood glucose level and improve insulin sensitivity on animal laboratory.

Keywords: *Guava leaf, blood glucose level, insulin sensitivity, insulin resistant, antidiabetes*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang serius karena tingginya angka insidensi, morbiditas, dan mortalitas (IDF, 2021). Menurut data *International Diabetes Federation* (2021) Indonesia menjadi negara dengan penderita DM terbanyak ke-5 di seluruh dunia dan diperkirakan penderita DM di Indonesia di tahun 2045 dapat meningkat hingga 28,6 juta jiwa (IDF, 2021). Frekuensi kasus diabetes mellitus terbanyak yaitu kasus DM tipe 2 dengan jumlah kasus sekitar 90% dari jumlah seluruh kasus DM (Sapra and Bhandari, 2022).

Tatalaksana yang dilakukan untuk mengobati DM adalah dengan cara mengonsumsi obat antidiabetes dan perubahan gaya hidup (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021). Selain menggunakan obat kimia, masyarakat mengonsumsi obat herbal sebagai obat tambahan maupun obat pengganti untuk penyakit diabetes karena dipercaya akan khasiatnya dan memiliki lebih sedikit efek samping dibanding obat kimia (Rehman *et al.*, 2015).

Daun jambu biji merupakan salah satu tanaman tropis yang digunakan sebagai obat tradisional yang banyak digunakan oleh Masyarakat (Rambe *et al.*, 2022). Daun jambu biji diketahui memiliki manfaat kesehatan sebagai antidiare dan antibakteri (Andriyani and Kurniawati, 2020), antioksidan (Antara, 2019), antikolesterol (Allo, Wowor and Awaloei, 2013), antihipertensi, antiobesitas, dan antidiabetes (Kumar *et al.*, 2021a). Daun jambu biji telah digunakan sebagai pengobatan DM dan hipertensi di Afrika Selatan (Xu *et al.*, 2020).

Daun jambu biji memiliki potensi sebagai agen antidiabetes. Metabolit sekunder yang ditemukan dalam daun jambu biji seperti flavonoid, fenolik dan terpenoid ditemukan memiliki aktivitas antidiabetes (Kumar *et al.*, 2021b; Ahamad and Ansari, 2022). Flavonoid diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa pada sel hati (Ahamad and Ansari, 2022). Daun jambu biji juga memiliki efek inhibisi sukrose, maltase dan α amilase sehingga dapat menurunkan digesti karbohidrat dan menurunkan kadar gula darah (Mazumdar, Akter and Talukder, 2015).

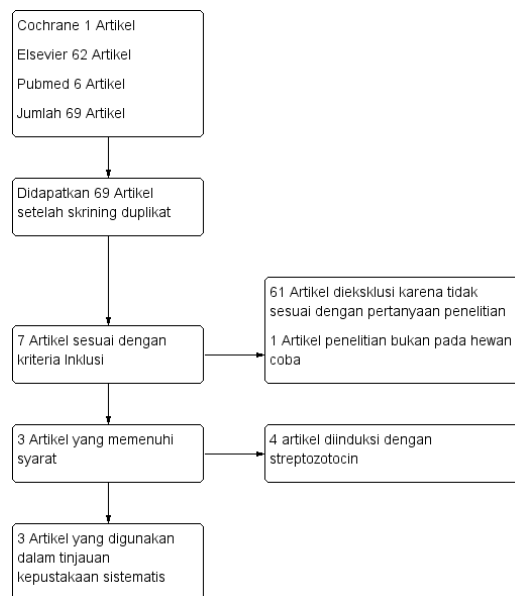
Daun jambu biji dapat menurunkan kadar gula darah pada hewan coba (Guspratiwi, Mursyida and Yulinar, 2019; Darmawan, 2021). Berdasarkan penelitian Maharani *et al.* pemberian air rebusan daun jambu biji dapat menurunkan kadar gula darah puasa pada penderita DM tipe 2 (Maharani, Rosalina and Purwaningsih, 2013). Pemberian ekstrak daun jambu biji pada hewan coba juga dapat meningkatkan kadar GLUT 2 dan 4 sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Guo *et al.*, 2013; Mathur *et al.*, 2015).

Penelitian sebelumnya telah banyak dilakukan, tetapi belum ada tinjauan kepusatakaan sistematis yang membahas mengenai khasiat efek antidiabetes daun jambu biji. Sehingga peneliti tertarik untuk melakukan suatu studi tinjauan kepusatakaan secara sistematis mengenai efek antidiabetes daun jambu biji untuk melihat potensi efektivitas daun jambu biji sebagai obat diabetes mellitus tipe 2.

METODE

Pada penelitian ini menggunakan metode systematic literature review atau tinjauan kepustakaan sistematis (TKS). Penelitian dilakukan dengan cara mengumpulkan, mengevaluasi secara kritis, mengintegrasikan, dan menyajikan seluruh temuan melalui beberapa pusat data yaitu, *PubMed/PubMed Central, Cochrane* dan *Elsevier*. Pencarian kepustakaan pada pusat data dilakukan menggunakan keyword yang sudah ditetapkan berdasarkan PICO, yaitu P: Penyakit diabetes mellitus tipe 2, I: Daun jambu biji, C: Antidiabetes atau Obat diabetes, dan O : Penurunan kadar gula darah dan peningkatan sensitivitas insulin.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. PRISMA Flowchart Penelusuran Literatur

Berikut adalah hasil ringkasan dari tiga kepustakaan yang ditemukan penulis

Tabel 1. Ringkasan kepustakaan yang Memenuhi Kriteria Inklusi

Penulis	Tahun	Metode dan Prosedur	Hasil	Kelebihan dan Keterbatasan
R. Mathur, Shagun Dutta, T. Velpandian ,S.R. Mathur	2015	-Desain Penelitian: Kohort -Subjek penelitian: 24 Tikus Wistar Albino Jantan usia 4 minggu dengan berat 75-77gram -Induksi: Minuman fruktosa kadar tinggi (15%) sebagai larutan diminum secara ad libitum selama 8 minggu -Metode: Tikus dibagi menjadi 4 kelompok 1) Kelompok normal yang diberikan <i>distilled water</i>	- PG dapat menurunkan kadar insulin dan leptin yang bersirkulasi dalam meningkatkan resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi -Terdapat penurunan resistensi insulin yang ditandai dengan turunnya kadar HOMA-IR dan kadar insulin plasma puasa.	Kelebihan: Dilakukan uji fitokimia daun jambu biji Keterbatasan: -Tidak ada komparasi dengan obat diabetes
" <i>Psidium guajava</i> Linn. leaf extract affects hepatic glucose transporter-2 to attenuate early onset of insulin resistance				

Penulis	Tahun	Metode dan Prosedur	Hasil	Kelebihan dan Keterbatasan
<i>consequent to high fructose intake: An experimental study</i>		2) Kelompok kontrol DM yang diberikan induksi 3) Kelompok DM dan PG (<i>Psidium guajava</i>) 250 mg/kg/hari selama 8 minggu 4) Kelompok DM dan PG (<i>Psidium guajava</i>) 500 mg/kg/hari selama 8 minggu		
Qiong Yang, Yu-Mei Wen, Jing Shen1 Mei-Mei Chen, Jiang-Hua Wen, Zheng-Ming Li, Yu-Zhen Liang, Ning Xia	2020	-Desain Penelitian: Kohort -Subjek Penelitian: 18 mencit KK-Ay jantan usia 7 minggu dengan berat 35±5 gram -Induksi: Asupan makanan KK -Metode: Subjek dibagi menjadi 3 kelompok: 1) Kelompok yang diinduksi diabetes mellitus (DM) selama 8 minggu 2) Kelompok DM + MET 227,5 mg/kg/hari (mencit diabetes yang diberi metformin) selama 8 minggu 3) Kelompok DM + GLE 1638 mg/kg/hari (tikus diabetes yang diberi <i>Guava Leaf Extract</i>) selama 8 minggu -Target: Kadar glukosa plasma puasa, insulin puasa dan lipid dalam plasma, ekspresi mRNA dan protein dari substrat <i>insulin reseptor 1</i> (IRS1), Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) dan serin/treonin kinase protein B (Akt) di hati. -Analisis: ANOVA	-Ekstrak daun jambu biji dapat mengurangi kadar glukosa plasma puasa, insulin puasa, penurunan resistensi insulin (kadar HOMA-IR) dan meningkatkan indeks sensitivitas insulin (ISI : 1/[insulin puasa (mIU/L) x glukosa plasma puasa (mmol/L)]) tikus diabetes. - Ekstrak daun jambu biji meningkatkan ekspresi mRNA IRS-1, PI3K dan Akt yang menggambarkan peningkatan transport glukosa dan sintesis glikogen di hati tikus diabetes. - Hasil kelompok tikus DM + MET serupa dengan kelompok DM + GLE.	Kelebihan: -Dilakukan komparasi terhadap obat diabetes metformin
<i>“Guava Leaf Extract Attenuates Insulin Resistance via the PI3K/Akt Signaling Pathway in a Type 2 Diabetic Mouse Model”</i>				

Penulis	Tahun	Metode dan Prosedur	Hasil	Kelebihan dan Keterbatasan
Shuzhou Chu, Feng Zhang, Huiying Wang, Lijun Xie, Zhinan Chen, Weimin Zeng, Zhiguang Zhou, dan Fang Hu	2022	-Desain Penelitian: Kohort -Subjek Penelitian: 16 mencit jantan -Induksi: Asupan makanan Chow -Metode: Subjek masing-masing dibagi menjadi 2 kelompok: 1) Kelompok kontrol DM 2) Kelompok DM + <i>Guava aquoes extract</i> (GvAEx) 7 g/kg/hari diberikan gavage selama 12 minggu. -Target: Pemeriksaan kadar glikogen hati, kadar ekspresi GLUT2 dan level ekspresi mRNA gen glukoneogenik. -Analisis: <i>T test</i>	- <i>Guava Aqueous Extract</i> (GvAEx) secara signifikan menurunkan kadar glukosa plasma puasa ($p < 0,01$) dan meningkatkan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin (masing-masing $p < 0,01$, $p < 0,05$). - GvAEx meningkatkan akumulasi glikogen hati, pengambilan glukosa, dan menurunkan level ekspresi mRNA gen glukoneogenik. -GvAEx meningkatkan ekspresi <i>glucose transporter 2</i> (GLUT2) pada membran di hepatosit..	Keterbatasan: - Tidak dilakukan komparasi dengan obat diabetes - Tidak diketahui secara pasti kandungan bahan yang tepat yang dapat dijadikan obat diabetes.

Tahap berikutnya peneliti melakukan telaah kritis setiap jurnal yang didapatkan menurut pedoman JBI (*Joana Brigs Institute*) untuk menilai secara kritis kualitas suatu kepustakaan yang dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Telaah Kritis kepustakaan yang memenuhi kriteria inklusi

	Mathur <i>et al.</i>	Yang <i>et al.</i>	Chu <i>et al.</i>
1. Apakah jelas dalam penelitian ini apa yang menjadi 'penyebab' dan apa yang menjadi 'akibat'?	V	V	V
2. Apakah subjek yang diikutsertakan dalam perbandingan yang serupa?	V	V	V
3. Apakah subjek yang termasuk dalam perbandingan menerima perlakuan/perawatan yang sama, selain paparan atau intervensi yang menarik?	V	V	V
4. Apakah ada kelompok kontrol?	V	V	V
5. Apakah ada pengukuran hasil sebelum dan sesudah intervensi/paparan?	V	V	V
6. Apakah tindak lanjut sudah lengkap dan jika belum, apakah perbedaan antar kelompok dalam hal tindak lanjut sudah dijelaskan dan dianalisis secara memadai?	V	V	V
7. Apakah hasil dari para subjek yang diikutsertakan dalam perbandingan diukur dengan cara yang sama?	V	V	V
8. Apakah hasil diukur dengan cara yang dapat diandalkan?	V	V	V
9. Apakah analisis statistik yang digunakan tepat?	V	V	V

Ketiga penelitian yang dipilih memiliki seluruh komponen telaah kritis, sehingga layak untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai tinjauan kepustakaan sistematis efek antidiabetes pada daun jambu biji.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Gula Darah dan HOMA-IR pada Ketiga Sumber

	Gula darah Puasa		HOMA-IR	
	Diabetes Melitus	Daun Jambu Biji	Diabetes Melitus	Daun Jambu Biji
Mathur <i>et al.</i>	6,7036 mmol/L	3,583 mmol/ L**	6,155 mmol/mlU	2,484 mmol/mlU**
Yang <i>et al.</i>	21,35 ±2,39 mmol/L	13,80 ± 1,75 mmol/L*	2.94 ± 0.36 mmol/mlU	2.11 ± 0.26 mmol/mlU *
Chu <i>et al.</i>	11,6 mmol/L	6,1 mmol/L**	4.6 mmol/mlU	2,2 mmol/mlU**

*P<0,05 dibanding DM dan ** P<0,01 dibanding DM

Metode penyusunan tinjauan kepustakaan sistematis ini mengikuti konsep Cook dan West karena memiliki pendekatan yang bertahap dalam bidang penelitian kedokteran untuk menganalisis efek antidiabetes daun jambu biji dalam menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan sensitivitas insulin. Peneliti menggunakan Elsevier, Cochrane dan Pubmed sebagai pusat data untuk mencari literatur. Pada tinjauan kepustakaan sistematis ini didapatkan tiga literatur yang sesuai dengan kriteria inklusi. Ketiga literatur tersebut dilakukan critical appraisal dengan instrument JBI dan didapatkan ketiga literatur tersebut memenuhi seluruh komponen penilaian telaah kritis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ketiga penelitian memiliki kualitas studi yang tinggi.

Pada penelitian Mathur *et al.* pemberian daun jambu biji selama 8 minggu pada tikus Wistar albino yang diinduksi larutan yang mengandung fruktosa tinggi dapat menurunkan kadar gula darah puasa secara signifikan (P<0,05). Mathur *et al.* melakukan pemeriksaan fitokimia pada ekstrak daun jambu biji dan ditemukan bahwa daun jambu biji mengandung Myrecetin, Luteolin, Kaempferol, Asam guavanoic dan Quercetin. Quercetin dalam ekstrak aqueos daun jambu biji ditemukan meningkatkan penyerapan glukosa di hepatosit dan mengurangi hiperglikemia pada DM. Pada pemeriksaan kadar lemak yang dilakukan Mathur *et al.* ditemukan terdapat penurunan yang signifikan (P<0,001) pada kadar lemak HDL, LDL, VLDL dan total kolesterol menandakan terjadi penurunan resistensi leptin yang dapat menurunkan kejadian lipogenesis dan dapat memperbaiki keadaan DM (Mathur *et al.*, 2015).

Pada penelitian Yang *et al.* terjadi penurunan kadar gula darah puasa dan kadar HOMA-IR yang signifikan. Penurunan nilai HOMA-IR dan peningkatan indeks sensitivitas insulin pada kelompok daun jambu biji yang lebih baik daripada kelompok metformin tetapi perbedaan tersebut tidak signifikan atau dapat diartikan daun jambu biji dan metformin memiliki efek yang serupa. Selain itu, ditemukan juga perbedaan signifikan (P<0,05) kadar insulin sensitivity index pada kelompok daun jambu biji dibandingkan kelompok DM. Ditemukan juga peningkatan ekspresi PI3K/Akt dan IRS1 yang signifikan (P<0,05) pada hati dan tikus DM (Yang *et al.*, 2020).

PI3K/AKT berperan penting dalam pengaturan berbagai proses biologi, seperti apoptosis, proliferasi, dan metabolisme sel. PI3K/AKT mengatur metabolisme glukosa dengan ekspresi TBC1D4 (TBC1 domain family member 4) atau juga disebut AS160 (Akt substrate of 160 kDa) dalam jaringan

yang kemudian akan mempromosikan translasi GLUT4 (Lankatillake, Huynh and Dias, 2019; Huang *et al.*, 2021).

Pada penelitian Chu *et al.* sejalan dengan penelitian Mathur *et al.* dan Yang *et al.* ditemukan penurunan kadar gula darah puasa dan kadar tes toleransi glukosa yang signifikan (Chu *et al.*, 2022). Hal tersebut diduga karena metabolit sekunder yang ditemukan dalam daun jambu biji seperti flavonoid, fenolik dan terpenoid ditemukan memiliki aktivitas antidiabetes (Kumar *et al.*, 2021a; Ahamad and Ansari, 2022). Senyawa polisakarida dan flavonoid daun jambu biji secara sinergis menghambat α -glukosidase dan α -amilase, yang akan menunda penyerapan glukosa di usus halus untuk menurunkan kadar glukosa darah (Beidokhti *et al.*, 2020). Quercetin dalam ekstrak daun jambu biji ditemukan meningkatkan penyerapan glukosa di hepatosit dan mengurangi hiperglikemia pada DM (Mathur *et al.*, 2015)

Kadar mRNA PEPCK (Phosphoenolpyruvate carboxykinase) dan G6p (glucose-6-phosphatase) mengalami penurunan secara signifikan setelah pemberian ekstrak daun jambu biji (Chu *et al.*, 2022). Peningkatan ekspresi mRNA PEPCK dan G6P hepatosit diperlukan pada saat puasa untuk menjaga kadar glukosa sebagai bahan bakar utama untuk otak dan sel darah (Yu *et al.*, 2021). Peningkatan gen tersebut akan meningkatkan aktivitas glukoneogenesis di hati yang diatur oleh cAMP, insulin, dan glukokortikoid, sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa untuk memenuhi sumber energi (Yu *et al.*, 2021). Pada penderita DM kadar mRNA PEPCK dan G6p akan meningkat sehingga meningkatkan aktivitas glukoneogenesis dan menyebabkan hiperglikemia (Cyphert *et al.*, 2014).

Singkatnya, dalam tinjauan kepustakaan sistematis di atas kandungan dalam daun jambu biji seperti flavonoid, fenolik, quercetin dan terpenoid memiliki aktivitas antidiabetes pada hewan coba yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin. Polisakarida dan flavonoid terpenoid dan quercetin diduga dapat menghambat α -glukosidase dan α -amilase untuk menurunkan glukosa, meningkatkan glikolisis, sintesis glikogen dan meningkatkan translasi GLUT4 dengan aktivasi sinyal PI3K/Akt dan menghambat glukoneogenesis hati dengan adanya penurunan kadar mRNA PEPCK. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki potensi untuk pengembangan obat untuk DM tipe 2.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan kepustakaan sistematis tersebut dapat disimpulkan bahwa:

1. Daun jambu biji dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikan pada hewan coba (Mathur *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2020; Chu *et al.*, 2022).
2. Daun jambu biji dapat meningkatkan sensitivitas insulin secara signifikan pada hewan coba (Mathur *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2020; Chu *et al.*, 2022).
3. Dalam penelitian ini, mekanisme antidiabetes ekstrak daun jambu biji yaitu menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat α -glukosidase dan α -amilase, meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan kadar mRNA PEPCK (Chu *et al.*, 2022) dan meningkatkan ekspresi PI3K/Akt (Yang *et al.*, 2020).
4. Ketiga literatur yang digunakan dalam tinjauan kepustakaan sistematis ini memiliki kualitas studi yang tinggi berdasarkan penilaian critical appraisal menggunakan instrumen JBI (Joana Briggs Institute).

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahamad, A. and Ansari, S.H. (2022) 'A Review On Multipurpose Medicinal Properties Of Traditionally Used Psidium Guajava Leaves', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, pp. 9–22. Available at: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2022.v15i8.43179>.
2. Allo, I.G., Wowor, P.M. and Awaloei, H. (2013) 'Uji Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium guajava L) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar (Rattus norvegicus)', *Jurnal e-Biomedik*, 1(1). Available at: <https://doi.org/10.35790/ebm.1.1.2013.4565>.
3. Andriyani, F. and Kurniawati, R. (2020) 'Manfaat Daun Jambu Biji Untuk Diare', *Jurnal Ilmiah Keperawatan dan Kesehatan Alkautsar (JIKKA)*, 1(1). Available at: <https://jurnal.akperalkautsar.ac.id/index.php/JIKKA/article/view/4> (Accessed: 12 December 2022).
4. Antara, A.N. (2019) 'Manfaat Daun Jambu Biji (Psidium guajava) Untuk Kesehatan', *MIKKI (Majalah Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Indonesia)*, 8(2). Available at: <https://doi.org/10.47317/mikki.v8i2.216>.
5. Beidokhti, M.N. et al. (2020) 'Evaluation of the antidiabetic potential of Psidium guajava L. (Myrtaceae) using assays for α -glucosidase, α -amylase, muscle glucose uptake, liver glucose production, and triglyceride accumulation in adipocytes', *Journal of Ethnopharmacology*, 257, p. 112877. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112877>.
6. Chu, S. et al. (2022) 'Aqueous Extract of Guava (Psidium guajava L.) Leaf Ameliorates Hyperglycemia by Promoting Hepatic Glycogen Synthesis and Modulating Gut Microbiota', *Frontiers in Pharmacology*, 13. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.907702> (Accessed: 23 December 2022).
7. Cyphert, H.A. et al. (2014) 'Glucagon Stimulates Hepatic FGF21 Secretion through a PKA- and EPAC-Dependent Posttranscriptional Mechanism', *PLOS ONE*, 9(4), p. e94996. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094996>.
8. Darmawan, T.C. (2021) 'Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Jambu Biji (Psidium guajava) terhadap Kadar Glukosa Darah Diabetes Mellitus Tipe 1 pada Hewan Mencit (Mus musculus)', *Jurnal Keperawatan*, 10(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.47560/kep.v10i1.265>.
9. Guo, X. et al. (2013) 'Guava Leaf Extracts Promote Glucose Metabolism in SHRSP.Z-Leprfa/lzm Rats by Improving Insulin Resistance in Skeletal Muscle', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, p. 52. Available at: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-52>.
10. Guspratiwi, R., Mursyida, E. and Yulinar, Y. (2019) 'Pengaruh Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.) terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar Jantan (Rattus novergicus) yang Diinduksi Aloksan', *Collaborative Medical Journal (CMJ)*, 2(3), pp. 106–116.
11. Huang, Z. et al. (2021) 'Bioaccessibility, safety, and antidiabetic effect of phenolic-rich extract from fermented Psidium guajava Linn. leaves', *Journal of Functional Foods*, 86, p. 104723. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104723>.
12. IDF (2021) *IDF Diabetes Atlas Tenth Edition*. Tenth Edition. International Diabetes Federation. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Accessed: 20 December 2022).
13. Kumar, M. et al. (2021a) 'Guava (Psidium guajava L.) Leaves: Nutritional Composition, Phytochemical Profile, and Health-Promoting Bioactivities', *Foods*, 10(4), p. 752. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods10040752>.
14. Kumar, M. et al. (2021b) 'Guava (Psidium guajava L.) Leaves: Nutritional Composition, Phytochemical Profile, and Health-Promoting Bioactivities', *Foods*, 10(4), p. 752. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods10040752>.
15. Lankatillake, C., Huynh, T. and Dias, D. (2019) 'Understanding glycaemic control and current approaches for screening antidiabetic natural products from evidence-based medicinal plants', *Plant Methods [Preprint]*. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13007-019-0487-8>.

16. Maharani, Rosalina and Purwaningsih, P. (2013) 'Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II Di Desa Leyangan Kecamatan Unggaran Timur Kabupaten Semarang', *Jurnal Keperawatan Medikal Bedah*, 1(2). Available at: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/JKMB/article/view/1103> (Accessed: 5 December 2022).
17. Mathur, R. et al. (2015) 'Psidium Guajava Linn. Leaf Extract Affects Hepatic Glucose Transporter-2 to Attenuate Early Onset of Insulin Resistance Consequent to High Fructose Intake: An Experimental Study', *Pharmacognosy Research*, 7(2), pp. 166–175. Available at: <https://doi.org/10.4103/0974-8490.151459>.
18. Mazumdar, S., Akter, R. and Talukder, D. (2015) 'Antidiabetic and antidiarrhoeal effects on ethanolic extract of *Psidium guajava* (L.) Bat. leaves in Wister rats', *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(1), pp. 10–14. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30163-5](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30163-5).
19. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) 'Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia', PB PERKENI [Preprint].
20. Rambe, Y. et al. (2022) 'Pengolahan Tanaman Daun Jambu Biji Menjadi Obat Herbal', 1(2), p. 4.
21. Rehman, S.U. et al. (2015) 'Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management', *Archives of Pharmacal Research*, 38(7), pp. 1281–1298. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0517-z>.
22. Sapra, A. and Bhandari, P. (2022) 'Diabetes Mellitus', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/> (Accessed: 20 December 2022).
23. Xu, C. et al. (2020) 'Amino Acid Profiling Study of *Psidium guajava* L. Leaves as an Effective Treatment for Type 2 Diabetic Rats', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2020, p. 9784382. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/9784382>.
24. Yang, Q. et al. (2020) 'Guava Leaf Extract Attenuates Insulin Resistance via the PI3K/Akt Signaling Pathway in a Type 2 Diabetic Mouse Model', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, pp. 713–718. Available at: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S231979>.
25. Yu, S. et al. (2021) 'Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: Roles and mechanisms beyond gluconeogenesis', *Molecular Metabolism*, 53, p. 101257. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101257>.