

## **Pemberian Jus Buah *Crescentia cujete* Menurunkan Kondisi Hiperglikemia dan Mendorong Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Diabetik**

*(ADMINISTRATION OF CRESCENTIA CUJETE  
FRUIT JUICE REDUCE HYPERGLYCEMIC CONDITIONS  
AND PROMOTES WOUND HEALING IN DIABETIC RATS)*

**Teodhora<sup>1</sup>, Laras Lestari<sup>1</sup>, Ainun Wulandari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi,

<sup>2</sup> Program Studi Profesi Apoteker,

Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional,

Jl. Moh. Kahfi II, Srengseng Sawah, Kec. Jagakarsa,

Kota Jakarta Selatan, Daerah Khusus Jakarta 12630

\*Email: c.teodhora@istn.ac.id

### **ABSTRACT**

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia resulting from insulin resistance, which frequently leads to complications, including impaired wound healing. This study was aimed to evaluate the antihyperglycemic potential and wound healing effects of Calabash or *Crescentia cujete* L. fruit juice in a type 2 diabetic rat model. A total of 25 male Sprague Dawley rats were randomly assigned into five groups: normal control, diabetic control, positive control (acarbose 50 mg/kg body weight), and treatment groups receiving *C. cujete* fruit juice at doses of 250, 500, or 750 mg/kg body weight. Type 2 diabetes mellitus was induced using streptozotocin and nicotinamide. All treatments were administered orally for 14 consecutive days. Fasting blood glucose and two hour postprandial glucose levels were measured on days 0, 5, 12, and 19. Macroscopic wound healing was evaluated following the creation of a 2 cm full thickness excisional wound in hind leg skin of the rats on day 5. The results demonstrated that *C. cujete* fruit juice at doses of 250 and 500 mg/kg body weight significantly reduced blood glucose levels, while all tested doses enhanced wound closure. The highest percentage of wound healing was observed at the dose of 250 mg/kg body weight. These effects are likely attributable to the presence of bioactive phytochemicals, including flavonoids, saponins, tannins, and alkaloids. In conclusion, *C. cujete* fruit juice exhibits considerable potential as an affordable herbal therapy for glycemic control and the enhancement of wound healing in diabetic conditions.

**Keywords:** antihyperglycemic; diabetes mellitus type 2; Calabash or *Crescentia cujete*;  
diabetic wound healing

## ABSTRAK

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten akibat resistansi insulin, yang sering kali menyebabkan komplikasi seperti gangguan penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antihiperglikemik dan efek penyembuhan luka dari jus buah berenuk atau *Crescentia cujete* L. pada tikus diabetes mellitus tipe 2. Sebanyak 25 ekor tikus jantan jenis *Sprague Dawley* dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu kontrol normal, kontrol diabetes, kontrol positif (akarbose 50 mg/kg BB), dan kelompok perlakuan yang menerima jus buah *C. cujete* dengan dosis 250, 500, atau 750 mg/kg BB. Kejadian Diabetes Mellitus tipe 2 pada hewan coba tikus putih diinduksi menggunakan streptozotisin nikotinamid. Perlakuan diberikan secara oral selama 14 hari. Kadar glukosa darah puasa dan dua jam setelah makan (postprandial) diukur menggunakan glukometer pada hari ke-0, 5, 12, dan 19, sementara penyembuhan luka secara makroskopik diamati setelah dilakukan sayatan kulit pada kaki belakang sepanjang 2 cm pada hari ke-5. Hasil penelitian menunjukkan dosis 250 dan 500 mg/kg bb secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah, dan semua dosis meningkatkan penutupan luka, dengan dosis 250 mg/kg BB menunjukkan persentase penyembuhan luka tertinggi. Efek ini timbul berasal dari kandungan fitokimia buah berenuk seperti flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid. Dapat disimpulkan jus buah *C. cujete* menunjukkan potensi yang bagus sebagai terapi herbal yang terjangkau untuk mengendalikan hiperglikemia dan meningkatkan penyembuhan luka pada penderita diabetes mellitus tipe 2.

Kata-kata kunci: antihiperglikemik; diabetes mellitus tipe 2; buah berenuk atau *Crescentia cujete*; penyembuhan luka diabetik

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu masalah penyakit prioritas bagi kesehatan masyarakat yang harus ditindaklanjuti secara global. Data dari *International of Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa pada tahun 2021 terdapat 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) atau 1 dari 10 orang hidup dengan penderita DM di seluruh dunia (IDF, 2021). Penyakit DM menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia dengan jumlah penderitanya yang terus meningkat dan negara Indonesia menduduki peringkat ke-7 dengan jumlah penderita DM. Penyakit DM ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah. Kondisi ini juga disertai dengan ketidaknormalan dalam metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat kurangnya fungsi insulin. Komplikasi mikrovaskuler, makrovaskuler dan gangguan sistem saraf atau neuropatik dapat terjadi pada penderita DM (Adi *et al.*, 2021). Salah satu komplikasi yang sering terjadi adalah

ulkus diabetik. Ulkus dapat menyebabkan infeksi dan gangren jika tidak melakukan perawatan dengan baik sehingga dapat memperburuk keadaan hingga amputasi. Klasifikasi DM adalah DM Tipe 1, DM Tipe 2, DM Gestasional dan DM Tipe lainnya, yang mana memiliki gejala hiperglikemia yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan bobot badan, kelelahan, penurunan kinerja, serta masalah penglihatan.

Pengobatan pada DM terdiri atas dua kategori, yaitu terapi farmakologi dan non farmakologi. Salah satu obat DM tipe 2 (DMT2) yaitu akarbose yang dapat menghambat enzim  $\alpha$ -Glukosidase sehingga bermanfaat mengurangi glukosa darah setelah mengkonsumsi makanan. Akarbose juga menunjukkan efek jangka panjang dalam menurunkan kadar hemoglobin A1c (HbA1c). Sementara itu, terapi non farmakologi berfokus pada perubahan gaya hidup untuk pengontrolan DM yaitu mengurangi asupan karbohidrat dan gula

berkalori tinggi dan meningkatkan aktivitas fisik (Hardianto, 2021).

Indonesia kaya akan keragaman hayati tumbuhannya. Banyak tumbuhan yang telah dimanfaatkan baik sebagai bahan kosmetik, penyedap, pangan, serta obat. Salah satu contoh tumbuhan yang memiliki potensi sebagai obat adalah berenuk (*Crescentia cujete* L.) yang pemanfaatannya masih minim karena kurangnya informasi ilmiah mengenai khasiat farmakologisnya. Namun, memiliki beberapa kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid (flavon dan flavanon), saponin, tanin, alkaloid, fenol, hidrogen sianida dan kardenolides, pitosterol, glikosida jantung, terpenoid, asam tartarat, asam sitrat dan tanat (Balogun dan Sabiu, 2021).

Penelitian-penelitian sebelumnya telah melaporkan mengenai pengaruh pemberian jus daun lidah buaya (*Aloe vera*) sebagai penurun kadar glukosa darah. Daun lidah buaya diberikan dalam bentuk jus hasil dari gel *A. vera* yang dihaluskan dan diberikan pada hewan coba hiperglikemik setelah diinduksi dengan nikotinamid (NA) dan Streptozotosin (STZ). Senyawa STZ menembus sel  $\beta$  pankreas melalui *glucoce transporter 2* (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi DNA, sedangkan NA dapat melindungi sel-sel  $\beta$  pankreas terhadap sitotoksitas STZ (Cruz *et al.*, 2021). Hal ini yang menyebabkan kondisi kerusakan pankreas khususnya sel  $\beta$  mengalami kerusakan parsial.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa tanaman berenuk atau *C. cujete* L., memiliki aktivitas antihiperglikemik melalui mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase, yang berefek pada terjadinya penurunan glukosa darah (Mohammed *et al.*, 2022; Billacura dan Alansado, 2017). Studi *in silico* juga mengidentifikasi senyawa aktif seperti *chlorogenic acid* dan naringenin, memiliki afinitas tinggi terhadap target molekuler diabetes, seperti *dipeptidil peptidase 4* (DPP 4) dan aldose reductase (Balogun *et al.*, 2023). Penelitian ini menggunakan jus karena tubuh dapat menyerap nutrisi dengan cepat, lebih mudah untuk dibuat, dapat

dijangkau oleh masyarakat dan lebih ekonomis.

Penelitian ini bertujuan menguji aktivitas jus murni daging buah berenuk atau *C. cujete* L., pada tikus DMT2 yang diinduksi menggunakan STZ dan NA terhadap penyembuhan luka sayat secara makroskopik. Sejauh ini, pemanfaatan tanaman obat dalam bentuk jus telah banyak diteliti sebagai terapi pendukung DMT2, namun sebagian besar studi hanya terbatas pada penurunan kadar glukosa darah, tanpa melihat dampak hiperglikemia terhadap kejadian luka. Padahal, komplikasi luka menjadi masalah yang membutuhkan terapi untuk meregenerasi jaringan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengisi celah yang mana *C. cujete* L. diduga berpotensi menurunkan kadar glukosa darah puasa dan *postprandial* serta mempercepat penyembuhan luka melalui pemberian jus segar daging buah berenuk terhadap tikus DMT2.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada November 2023-Februari 2024 di Laboratorium Fitokimia dan Farmakologi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta Selatan, Indonesia. Bahan uji utama berupa daging buah berenuk atau *C. cujete* L. yang dikoleksi dan diidentifikasi keabsahannya di Departemen Biologi, Universitas Indonesia. Sebanyak 25 lima ekor tikus jantan galur *Sprague Dawley* (150-200 g) usia 2-3 bulan diperoleh dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), Jakarta, dan diaklimatisasi selama tujuh hari. Seluruh prosedur hewan uji telah mendapat persetujuan etik dari Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta Selatan, nomor persetujuan: 03/24.01/03076. Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah daging buah berenuk atau *C. cujete* L. yang diperoleh dari Kampus Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta Selatan. Daging buah berenuk (*C. cujete* L.) yang digunakan adalah yang masih muda dan segar, kemudian buah berenuk (*C. cujete*

L). Dikupas sehingga diperoleh daging buah sebanyak 1 kg.

Pembuatan serbuk simplisia daging buah berenuk (*C. cujete L.*) yaitu sortasi basah yang berfungsi untuk menghilangkan kotoran yang ada pada buah. Setelah dilakukan sortasi basah, daging buah *C. cujete L.* dipotong kecil-kecil untuk memudahkan dalam proses pengeringan, kemudian dikeringkan dalam oven dengan suhu 60°C. Pengeringan dilakukan untuk mengurangi kadar air agar simplisia yang diperoleh tidak mudah rusak pada penyimpanan dengan waktu yang lama. Setelah pengeringan dilakukan proses sortasi kering dilakukan untuk memisahkan kotoran yang mungkin masih terdapat pada daging buah *C. cujete L.*, kemudian dihaluskan dengan *blender* dan diayak dengan *mesh* no 44. Serbuk simplisia disimpan didalam wadah tertutup rapat sebelum digunakan. Serbuk simplisia yang diperoleh sebanyak 250 g. Daging buah *C. cujete L.* dicuci bersih, dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 1 jam, kemudian diblender hingga menjadi jus yang halus. Jus tersebut disaring hingga diperoleh volume akhir sebesar 50 mL. Penapisan (*screening*) secara fitokimia dilakukan untuk mendeteksi keberadaan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, serta steroid/terpenoid menggunakan metode standar Depkes RI.

Sebanyak 25 ekor tikus *Sprague Dawley* jantan dewasa, berusia 5-6 minggu (bobot badan 150-200 g), diperoleh dari BPOM, Jakarta, Indonesia, dibagi secara acak menjadi lima kelompok perlakuan (n = 5 ekor/kandang) di dalam ruangan dengan suhu 25-26°C, sirkulasi udara baik dan pencahayaan normal yaitu dengan siklus cahaya 12 jam terang dan 12 jam gelap, serta kelembapan relatif 55%. Tikus ditempatkan dalam *soliter box* dengan kawat penutup yang dilengkapi dengan botol air minum di atasnya, sebagai alas, kandang tikus diberikan sekam padi (*bed cage*) yang rutin dilakukan pergantian setiap tiga hari sekali agar tetap bersih. Proses ini bertujuan agar kesehatan hewan uji terjaga. Tikus diberi

pakan standar secara *ad libitum* (mengandung karbohidrat 274 g, protein nabati 706 g, dan lemak nabati 20 g) serta akses bebas ke air minum segar selama tujuh hari aklimatisasi. Kondisi kesehatan dan perilaku tikus diamati setiap hari selama periode adaptasi dan penelitian *in vivo*. Penanganan hewan uji dilakukan dengan mengikuti prinsip 3R (*Reduce, Replace, Refine*) dan 5F (*Five Freedoms*) untuk kesejahteraan hewan dan berdasarkan *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) Guideline* serta mengikuti protokol Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) No. 20 tahun 2023. Sebelum induksi DM, tikus dipuasakan selama 16 jam. Keadaam DMT2 pada tikus diinduksi menggunakan NA dengan dosis 110 mg/kg BB yang disusul 15 menit kemudian dengan STZ dosis 50 mg/kg BB secara intraperitoneal. Tikus dibagi ke dalam lima kelompok (n = 5 ekor per kelompok) sebagai berikut: Kontrol positif : Akarbosa 50 mg/kg BB (per oral); Kontrol negatif: Na CMC 1% (per oral); Perlakuan I: Jus Buah *C. cujete L.*, dosis 250 mg/kg BB (per oral); Perlakuan II: Jus Buah *C. cujete L.*, 500 mg/kg BB (per oral); Perlakuan III: Jus Buah *C. cujete L.*, 750 mg/kg BB (per oral). Perlakuan diberikan dua kali sehari selama 14 hari. Kadar glukosa darah (puasa dan dua jam *postprandial*) diukur menggunakan alat tes darah (Easy Touch GCU Easy Touch GCU (Glucose, Cholesterol, Uric Acid)<sup>®</sup>, Bioptik Technology Inc, Miaoli County, Taiwan) pada hari ke-0, 5, 12, dan 19. Hari ke-5, diberikan dahulu anestesi topikal lidokain 5%, lalu dibuat sayatan sepanjang 2 cm pada tungkai belakang masing-masing tikus. Penyembuhan luka diamati secara makroskopik selama 14 hari dengan memperhatikan perubahan warna, diameter luka, dan laju penyembuhan. Efek hipoglikemik dihitung menggunakan rumus: Daya hipoglikemik = [(kadar glukosa awal) – (kadar glukosa (T1 atau T2))] : [(kadar glukosa T awal) – (kadar glukosa T0)]<sup>-1</sup> x 100%. Persentase penyembuhan luka dihitung menggunakan rumus: [(luka awal

(cm) – luka akhir (cm)] x [(luka awal (cm)]<sup>-1</sup> x 100%.

Perhitungan hewan uji menggunakan rumus Federer dan G\*Power versi 3.1.9.7 dengan desain Uji sidik ragam satu arah (fixed effect), nilai  $\alpha = 0,05$ , power = 0,80, dan jumlah kelompok = 5. Berdasarkan simulasi tersebut, jumlah sampel minimum ideal untuk mendeteksi efek sedang besar (*effect size f = 0,80*) adalah 25 ekor tikus (5 tikus/kelompok).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekundernya adalah alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Hasil yang diperoleh pada uji penapisan fitokimia sesuai dengan laporan penelitian sebelumnya (Teodhora *et al.*, 2020) yang menyatakan bahwa buah *C. cujete* L mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin.

Penelitian ini dilaksanakan selama 19 hari, diawali dengan fase induksi DM menggunakan kombinasi NA dan STZ. Lima hari pascainduksi DM, dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian pakan (glukosa darah *postprandial*/ (GD2PP). Kriteria keberhasilan induksi DM mengacu pada standar ADA (2023) dan Adhikari (2021), yaitu kadar GDP  $\geq 126$  mg/dL dan kadar GD2PP  $\geq 200$  mg/dL. Setelah konfirmasi kondisi hiperglikemia, terapi diberikan selama 14 hari kepada masing-masing kelompok perlakuan. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan secara berkala pada hari ke-0 (prainduksi), hari ke-5 (pasca induksi dan sebelum terapi), hari ke-12, dan hari ke-19. Parameter glukosa darah puasa (GDP) dan *postprandial* (GD2PP) diamati untuk memperoleh gambaran komprehensif mengenai dinamika kontrol glikemia.

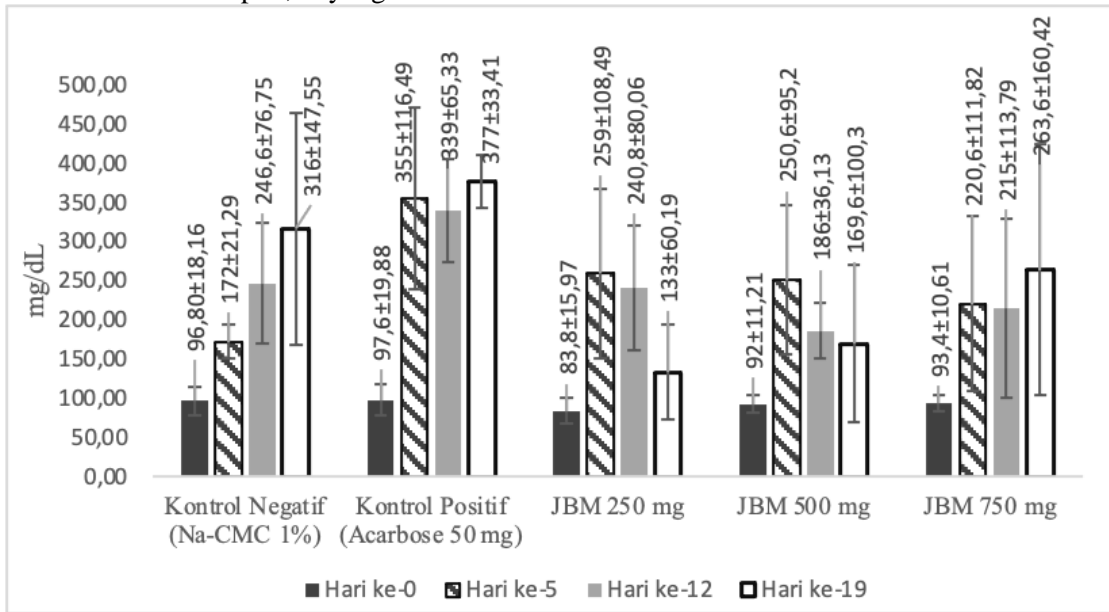
Penyerapan glukosa darah sangat dipengaruhi oleh status nutrisi; dalam keadaan puasa, kadar glukosa cenderung menurun akibat tidak adanya asupan

makanan, sedangkan dalam kondisi *postprandial* terjadi peningkatan glukosa sebagai respons terhadap absorpsi karbohidrat dari saluran cerna. Oleh karena itu, pemantauan kedua parameter ini diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas terapi dalam mengontrol fluktuasi glukosa darah pada model hewan DM.

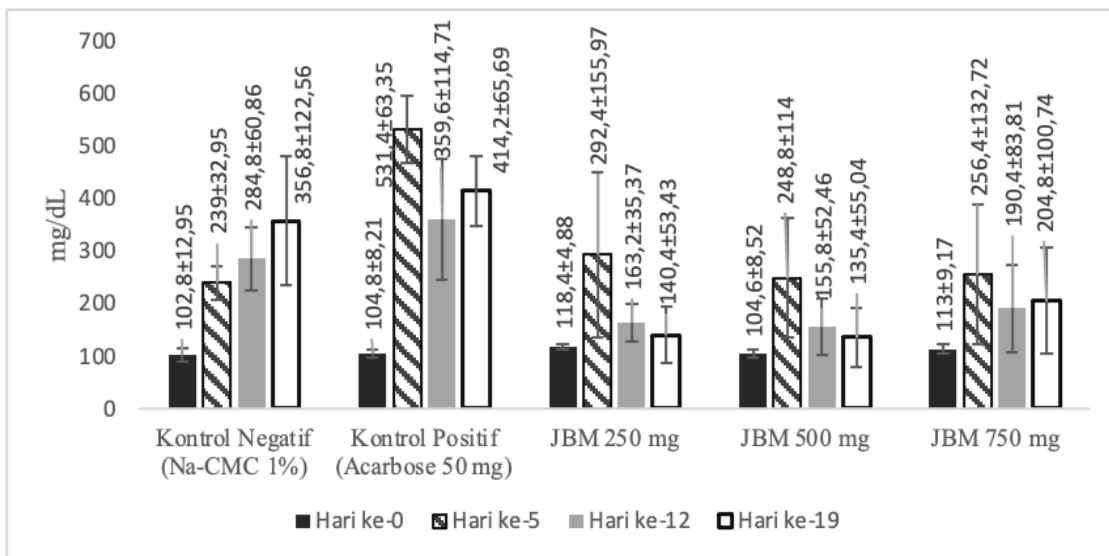
Pengukuran kadar glukosa darah puasa (GDP) pada hari ke-0 (sebelum induksi) menunjukkan bahwa seluruh hewan uji berada dalam kondisi normoglikemik, dengan rentang nilai antara 83,8 hingga 97,6 mg/dL. Selisih kadar GDP antartikus berkisar antara 0,8-13,8 mg/dL. Nilai tersebut masih berada dalam rentang glukosa darah normal, sebagaimana dinyatakan oleh Munjiati *et al.* (2021) yaitu antara 90,06-95,19 mg/dL, serta masih di bawah batas maksimal 126 mg/dL menurut kriteria *American Diabetes Association* (ADA, 2023).

Hasil pengukuran kadar glukosa darah *postprandial* menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%) mengalami peningkatan kadar glukosa secara progresif dari hari ke-0 ( $98,60 \pm 18,16$  mg/dL) hingga hari ke-19 ( $316,17 \pm 47,55$  mg/dL), menandakan kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol. Pada kelompok kontrol positif (akarbose 50 mg/kg BB), kadar glukosa meningkat drastis hingga hari ke-5 ( $355,11 \pm 16,49$  mg/dL) dan tetap tinggi hingga hari ke-19 ( $377,33 \pm 34,41$  mg/dL), menunjukkan bahwa efek penurunan glukosa oleh akarbose kurang optimal. Kelompok perlakuan dengan jus buah *C. cujete* L. (JBM) dosis 250 mg/kg BB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah *postprandial* yang paling signifikan, dari  $259,10 \pm 108,49$  mg/dL pada hari ke-5 menjadi  $133,60 \pm 19,06$  mg/dL pada hari ke-19. Pada kelompok JBM dosis 500 mg/kg BB, kadar glukosa juga menurun dari  $250,66 \pm 95,92$  mg/dL menjadi  $169,61 \pm 100,3$  mg/dL, meskipun penurunannya tidak sebesar pada dosis 250 mg/kg BB. Sebaliknya, kelompok JBM dosis 750 mg/kg BB menunjukkan peningkatan kadar glukosa dari  $220,66 \pm 111,82$  mg/dL pada hari ke-5 menjadi  $263,86 \pm 160,42$  mg/dL pada hari ke-19.

Lima hari pascainduksi dengan NA keberhasilan induksi DM. dan STZ, terjadi peningkatan kadar GDP pada seluruh kelompok, yang menandai



Gambar 1 Rerata ± SD Kadar Glukosa Darah Puasa Seluruh Kelompok Perlakuan



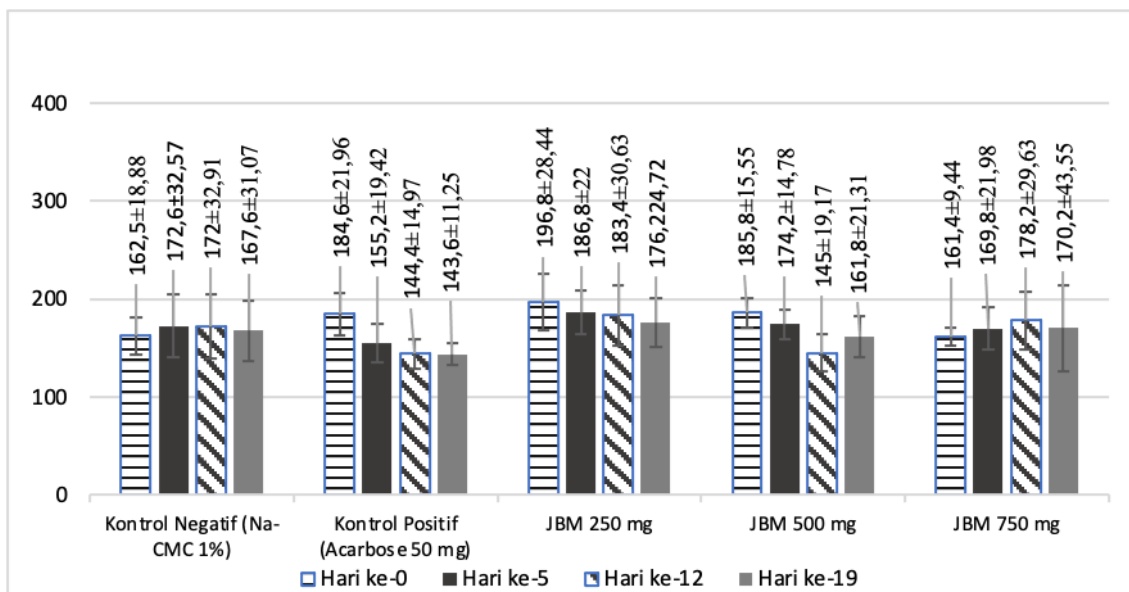
Gambar 2. Rerata ± SD Kadar Glukosa Postprandial Darah Seluruh Kelompok Perlakuan

Rerata kadar GDP melampaui 126 mg/dL, meneguhkan kondisi hiperglikemia sebagaimana kriteria yang ditetapkan oleh ADA (2023). Pola peningkatan ini menunjukkan bahwa proses induksi DM menggunakan STZ berhasil memicu hiperglikemia dengan stabil, sebagaimana dilaporkan oleh Munjiati *et al.* (2021), yang menyatakan bahwa kadar GDP pascainduksi STZ umumnya berada dalam kisaran 200-

400 mg/dL. Dengan demikian, hewan uji dianggap berada dalam kondisi metabolik yang sesuai untuk menerima perlakuan terapi eksperimental. Peningkatan ini kemungkinan dipengaruhi oleh konsumsi pakan tinggi lemak dan gula, serta keterbatasan kerja akarboasa yang bersifat lokal di saluran cerna dan bergantung pada ketersediaan karbohidrat kompleks (He *et al.*, 2014).

Efektivitas akarboasa menurun pada

kondisi puasa karena minimnya substrat lonjakan glukosa secara optimal. enzimatik, sehingga tidak mampu menekan



Gambar 3 Rerata ± SD Berat Badan Tikus

Tabel 1. Hasil Gambaran klinis luka sayatan pada kaki tikus diabetes

Hari	KP	Jus buah Dosis 250 mg	Jus buah Dosis 500 mg	Jus buah Dosis 750 mg
Ke-5 (Setelah Induksi STZ+Na)				
Rerata±SD	2,00 ± 0,00	2,00 ± ,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
Ke-12 * (Setelah Terapi)				
Rerata±SD	1,52 ± 0,248	1,28 ± 0,299	1,34 ± 0,136	1,38 ± 0,214
Ke-19 * (Setelah Terapi)				
Rerata±SD	1,12 ± 0,147	0,74 ± 0,301	0,94 ± 0,196	0,90 ± 0,219
Persentase	44%	63%	53%	55%

Studi terdahulu menunjukkan akarbosa lebih efektif bila dikombinasikan dengan metformin, yang bekerja meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan produksi glukosa hati (Salemi *et al.*, 2016; Artini *et al.*, 2022), menjelaskan keterbatasan efek monoterapi akarbosa dalam studi ini, terutama pada fase akhir terapi. Peningkatan dosis tidak selalu berbanding lurus dengan efektivitas, bahkan dapat menurunkan efikasi apabila melebihi kapasitas biologis tubuh, hal ini dikenal sebagai sebuah fenomena ambang batas efektivitas. Respons awal pada dosis 750 mg/kg BB sempat terlihat pada hari ke-12, namun tidak berlanjut hingga hari ke-19, menunjukkan bahwa efek hipoglikemiknya tidak konsisten pada dosis tertinggi.

Hasil analisis statistika (uji normalitas, homogenitas, sidik ragam satu arah dan *Tukey's Honest Significant Difference* atau uji Tukey HSD) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) antara kelompok akarbosa dan kelompok terapi jus buah *C. cujete L.* dosis 250 mg/kg BB ( $p = 0,034$ ) serta 500 mg/kg BB ( $p = 0,024$ ). Namun, perbedaan dengan kelompok Na CMC 1% (kontrol negatif) dan dosis 750 mg/kgBB tidak signifikan ( $p = 0,120$  dan  $p = 0,077$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa efek hipoglikemik *C. cujete L.* bersifat dosis responsif hanya sampai dosis 500 mg/kgBB, dan tidak meningkat secara *linear* pada dosis yang lebih tinggi. Hal ini menekankan pentingnya identifikasi dosis optimal dalam pemanfaatan bahan alam.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah *postprandial* menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%) mengalami peningkatan kadar glukosa yang signifikan, dari  $102,8 \pm 12,95$  mg/dL pada hari ke-0 menjadi  $284,86 \pm 60,86$  mg/dL pada hari ke-19. Hal serupa juga terlihat pada kelompok kontrol positif (akarbosa 50 mg/kg BB), dalam perlakuan ini kadar glukosa meningkat dari  $104,8 \pm 8,21$  mg/dL menjadi  $414,26 \pm 65,69$  mg/dL pada hari ke-19, meskipun terjadi fluktuasi sebelumnya.

Kelompok JBM dosis 250 mg/kgBB mengalami penurunan kadar glukosa dari  $292,4 \pm 155,97$  mg/dL pada hari ke-5 lalu menjadi  $140,45 \pm 53,43$  mg/dL pada hari ke-19, dengan nilai awal  $118,4 \pm 44,88$  mg/dL. Kelompok JBM dosis 500 mg/kg BB menunjukkan penurunan dari  $248,8 \pm 114$  mg/dL pada hari ke-5 menjadi  $135,4 \pm 55,04$  mg/dL pada hari ke-19, meskipun sebelumnya juga mengalami kenaikan dari *baseline*  $104,6 \pm 8,52$  mg/dL. Sementara itu, kelompok JBM dosis 750 mg/kg BB menunjukkan penurunan tidak sekuat dosis lainnya, yakni dari  $256,4 \pm 132,72$  mg/dL pada hari ke-5 menjadi  $204,8 \pm 100,74$  mg/dL pada hari ke-19, setelah meningkat dari  $113,9 \pm 17$  mg/dL pada hari ke-0.

Secara umum, dosis 250 dan 500 mg/kg BB dari jus buah *C. cujete L.* memberikan efek penurunan kadar glukosa darah puasa yang lebih signifikan dibandingkan kontrol, sedangkan dosis 750 mg/kg BB menunjukkan efektivitas yang lebih rendah. Secara umum, terapi jus buah *C. cujete L.* menunjukkan kemampuan menurunkan kadar glukosa darah *postprandial* secara bertahap, terutama pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB. Efek ini diperkirakan berkaitan dengan kandungan flavonoid dan saponin yang dapat menghambat enzim pencernaan karbohidrat serta meningkatkan sensitivitas insulin. Namun, efektivitas menurun pada dosis 750 mg/kg BB, serupa dengan pola yang diamati pada glukosa darah puasa sebelumnya. Selain faktor dosis, fluktuasi kadar glukosa juga dapat dipengaruhi oleh asupan makanan tinggi gula dan rendah aktivitas fisik, yang turut memengaruhi metabolisme glukosa (Lestari *et al.*, 2021). Analisis statistika terhadap kadar glukosa darah *postprandial* antar kelompok perlakuan dilakukan melalui uji normalitas, homogenitas, sidik ragam satu arah, dan dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Hasil menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol positif (akarbosa 50 mg/kgBB) dan kelompok terapi jus buah *C. cujete L.* pada dosis 250 mg/kg

BB, 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg BB, dengan nilai  $p$  berturut-turut 0,011; 0,007; dan 0,018. Sebaliknya, tidak terdapat perbedaan signifikan antara akarbosa dan kontrol negatif ( $p=0,151$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa terapi jus buah *C. cujete* L. menunjukkan efek antihiperqlikemik yang sebanding atau melebihi akarbosa, terutama pada hari ke-12.

Dosis 250 mg/kg BB memberikan efek penurunan glukosa darah yang lebih baik dibandingkan dosis yang lebih tinggi. menunjukkan adanya pola respons dosis non linear, yang dikenal sebagai kurva berbentuk lonceng (*bell shaped curve*). Kondisi ini banyak dijumpai pada senyawa bioaktif alami yang bekerja optimal dalam rentang dosis tertentu, namun kehilangan efek atau bahkan menunjukkan respons berlawanan pada dosis yang lebih tinggi. Hal ini dapat dijelaskan melalui mekanisme hormesis, yaitu suatu respons biologis, dalam hal ini pada dosis rendah memberikan stimulasi sedangkan dosis tinggi dapat menimbulkan hambatan atau ketidakefektifan akibat kejenuhan reseptor, efek umpan balik negatif (*negative feedback*) atau perubahan distribusi farmakokinetik (Calabrese, 2002). Studi terkini menyatakan bahwa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, polifenol, dan terpenoid dapat berinteraksi melalui tiga pola utama, yaitu sinergi, efek aditif dan antagonisma. Sinergi dapat meningkatkan efek terapi bahkan pada dosis rendah, namun pada dosis tinggi, justru terjadi kompetisi pada reseptor atau target enzim yang memicu antagonisma dan menurunkan efektivitas (Chaachouay, 2025).

Penurunan bobot badan (BB) yang terjadi pada hewan uji DM umumnya disebabkan oleh defisiensi insulin yang menghambat pemanfaatan glukosa oleh sel, sehingga tubuh menggunakan cadangan lemak dan protein otot sebagai sumber energi. Kondisi resistansi insulin, membuat glukosa tetap berada dalam sirkulasi darah meski insulin tersedia, sehingga mendorong hati meningkatkan glukoneogenesis dari substrat non karbohidrat, seperti asam amino hasil katabolisme otot. Proses ini memperburuk hiperglikemia dan

menimbulkan glukosuria, yang selanjutnya mempercepat kehilangan massa otot dan jaringan adiposa. Selain itu, diduga berkaitan dengan gangguan metabolisme glukosa akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan resistansi insulin, sebagai efek induksi STZ. Meskipun terdapat fluktuasi bobot badan antarindividu, perubahan tersebut tidak signifikan secara statistika. Beberapa peningkatan bobot badan dapat dikaitkan dengan kemungkinan regenerasi parsial sel  $\beta$  pankreas atau perbaikan sensitivitas insulin selama terapi (Firdaus *et al.*, 2016), serta faktor eksogen seperti asupan nutrisi berlebih yang meningkatkan akumulasi lemak. Sebaliknya, penurunan bobot badan mencerminkan defisiensi insulin yang menyebabkan katabolisme cadangan energi dari otot dan lemak, sehingga menurunkan massa tubuh secara progresif. Respons metabolik yang bervariasi antar hewan uji menunjukkan adanya perbedaan adaptasi terhadap stres hiperglikemia.

Pengamatan terhadap BB tikus menunjukkan bahwa seluruh kelompok perlakuan mengalami fluktuasi ringan, tanpa perubahan yang signifikan secara statistika selama masa perlakuan. Kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%), bobot badannya cenderung stabil dari hari ke-0 ( $162,5 \pm 18,88$  g), hari ke-5 ( $172,6 \pm 32,57$  g), hingga hari ke-19 ( $167,6 \pm 31,07$  g). Kelompok kontrol positif (akarbosa 50 mg/kg BB) juga menunjukkan tren stabil, dari  $184,6 \pm 21,96$  g (hari ke-0) menjadi  $143,6 \pm 11,25$  g (hari ke-19), dengan sedikit penurunan pada hari ke-12 ( $144,6 \pm 11,97$  g). Kelompok perlakuan yang diberi jus *C. cujete* L. (JBM), terlihat pola yang serupa yaitu JBM 250 mg/kg BB: dari  $196,8 \pm 28,44$  g ke  $176,2 \pm 24,72$  g pada hari ke-19, JBM 500 mg/kgBB: dari  $185,9 \pm 15,55$  g ke  $161,8 \pm 21,31$  g, JBM 750 mg/kg BB: dari  $161,4 \pm 9,44$  g ke  $170,2 \pm 43,55$  g. Secara umum, penurunan bobot badan pada beberapa kelompok perlakuan, terutama kelompok kontrol positif dan JBM 250 dan 500 mg, dapat dikaitkan dengan efek hiperglikemia dan defisiensi insulin yang menyebabkan pemecahan lemak dan protein sebagai sumber energi, sebaliknya kelompok JBM 750 mg/kg BB

justru terjadi sedikit peningkatan bobot badan di akhir perlakuan, yang disebabkan oleh ketidakefektifan penurunan glukosa atau kemungkinan akumulasi nutrien.

Analisis uji korelasi Pearson antara kadar glukosa darah dan bobot badan menunjukkan hubungan negatif yang semakin dan semakin kuat seiring waktu, baik pada kondisi puasa (GDP) maupun *postprandial* (GD2PP). Pada hari ke-19, korelasi negatif yang signifikan terlihat (GDP:  $r = -0,654$ ; GD2PP:  $r = -0,600$ ), menunjukkan bahwa hiperglikemia kronis berdampak langsung terhadap penurunan bobot badan hewan uji akibat peningkatan katabolisme lemak dan protein otot. Hiperglikemia juga berdampak negatif terhadap semua fase penyembuhan luka hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling* dengan memperpanjang durasi inflamasi, menghambat epitelisasi, serta menurunkan sintesis kolagen. Luka pada pasien DM, khususnya di ekstremitas bawah, umumnya diperparah oleh gangguan vaskuler, neuropati perifer, dan infeksi yang sulit dikontrol. Kondisi ini diperburuk oleh gangguan perfusi darah, rendahnya kadar insulin, penurunan aktivitas makrofag dan hormon pertumbuhan, serta gangguan sintesis kolagen dan fibronectin, yang semuanya berkontribusi pada lambatnya proses regenerasi jaringan.

Hari ke-5 (pascainduksi STZ+NA), semua kelompok perlakuan menunjukkan luka terbuka, basah, dan merah akibat fase awal penyembuhan luka, yaitu fase hemostasis dan inflamasi. Memasuki hari ke-12 terapi, mulai terlihat perbedaan tingkat penyembuhan antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif (akarbosa 50 mg/kg BB) menunjukkan skor  $1,52 \pm 0,248$ , dan masih berada dalam fase inflamasi dengan luka tampak basah dan kemerahan. Kelompok perlakuan jus buah *C. cujete* L. dengan dosis 250 mg/kg BB menunjukkan peningkatan penyembuhan paling baik, dengan skor  $1,28 \pm 0,299$ , diikuti dosis 750 mg/kg BB ( $1,38 \pm 0,214$ ) dan dosis 500 mg/kgBB ( $1,34 \pm 0,136$ ). Secara

makroskopik, luka mulai mengalami proses pengeringan, pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi awal. Hari ke-19, efek penyembuhan luka semakin jelas. Kelompok JBM dosis 250 mg/kg BB menunjukkan skor luka paling rendah ( $0,74 \pm 0,301$ ) dan persentase penyembuhan tertinggi sebesar 63%, diikuti oleh dosis 750 mg/kg BB ( $0,90 \pm 0,219$ ; 55%) dan dosis 500 mg/kg BB ( $0,94 \pm 0,196$ ; 53%). Sementara itu, kelompok kontrol positif masih menunjukkan skor  $1,12 \pm 0,147$  dengan persentase penyembuhan hanya 44%, yang menunjukkan keterbatasan akarbosa dalam mempercepat regenerasi luka.

Hari ke-5 terapi, luka sayatan pada tikus menunjukkan tanda-tanda fase hemostasis, ditandai dengan luka basah dan kemerahan (Tabel 1) sebagai respons awal tubuh terhadap cedera melalui vasokonstriksi dan pembentukan bekuan darah (Primadina *et al.*, 2019). Proses penyembuhan luka dimulai dengan fase hemostasis, pada tahap ini terjadi vasokonstriksi dan agregasi platelet untuk membentuk sumbat fibrin yang menghentikan perdarahan dan mempersiapkan lapisan awal jaringan baru. Selanjutnya memasuki fase inflamasi yang dipicu oleh infiltrasi neutrofil dan makrofag ke area luka. Neutrofil berfungsi melakukan fagositosis terhadap debris dan patogen, sementara makrofag mengeluarkan mediator inflamasi seperti interlekin 1 beta ( $IL-1\beta$ ) dan tumor necrosis factor alpha ( $TNF-\alpha$ ). Kondisi DMT2, hiperglikemia kronik menyebabkan proses inflamasi menjadi tidak teratur atau berkepanjangan. Hiperglikemia menurunkan fungsi leukosit termasuk fagositosis oleh makrofag dan neutrofil, serta memperlambat transisi ke fase proliferasi. Hal ini memperpanjang peradangan lokal dan menghambat pembentukan jaringan granulasi.

Pengamatan makroskopik pada hari ke-12 menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif (akarbosa 50 mg/kg BB) masih berada pada fase inflamasi, ditandai dengan luka basah, kemerahan, dan eksudat kekuningan, yang menunjukkan efektivitas terbatas

akarbosa dalam mempercepat penyembuhan luka perifer. Sebaliknya, kelompok yang diberi jus buah *C. cujete L.* menunjukkan progres penyembuhan yang lebih baik, terutama pada dosis 500 dan 750 mg/kg BB. Luka mulai menunjukkan tanda epitelisasi dan pengeringan, yang menunjukkan transisi dari fase inflamasi ke proliferasi.

Hari ke-19, kelompok akarbosa masih menunjukkan inflamasi aktif, sedangkan kelompok terapi jus buah berenergi menunjukkan kemajuan menuju fase *remodeling*, ditandai dengan luka yang tertutup rapat atau sempurna, serta jaringan parut yang terbentuk. Efektivitas terapi sangat bergantung pada kontrol glukosa darah dan respons imun, yang pada penderita DM sering terganggu akibat disfungsi sel-sel imun seperti neutrofil dan makrofag, sehingga memperpanjang fase inflamasi dan menghambat regenerasi jaringan (Primadina *et al.*, 2019).

Pengamatan makroskopik menunjukkan adanya variasi tingkat penyembuhan luka antar kelompok perlakuan. Kandungan senyawa bioaktif dalam jus buah *C. cujete L.* termasuk saponin, flavonoid, tanin dan alkaloid berkontribusi melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan dan stimulasi regenerasi jaringan. Skor penyembuhan luka tertinggi tercatat pada kelompok dosis 250 mg/kg BB (63%), diikuti dosis 750 mg/kg BB (55%) dan 500 mg/kg BB (53%). Sebaliknya, kelompok kontrol positif (akar bosa 50 mg/kg BB) hanya menunjukkan skor 44%, kemungkinan karena mekanisme kerjanya yang terbatas pada penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus halus, tanpa efek langsung terhadap penyembuhan luka pada jaringan (He *et al.*, 2014). Meskipun secara umum dosis lebih tinggi diasumsikan memiliki efek terapeutik lebih besar, namun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar glukosa darah yang masih tinggi pada kelompok dosis 500 dan 750 mg/kg BB dapat memperlambat proses penyembuhan luka.

Hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat memperpanjang fase inflamasi dan menghambat tahap proliferasi serta

*remodeling* jaringan, yang berdampak pada penurunan sintesis kolagen, migrasi fibroblas, dan epitelisasi ulang, sehingga menurunkan efektivitas terapi luka. Hasil uji korelasi Pearson menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa memiliki hubungan searah sangat lemah terhadap penyembuhan luka, dengan koefisien sebesar 0,157 (hari ke-12) dan 0,194 (hari ke-19). Sementara itu, kadar glukosa darah *postprandial* menunjukkan korelasi sangat lemah dan tidak searah pada hari ke-12 ( $r = -0,007$ ), serta korelasi searah sangat lemah pada hari ke-19 ( $r = 0,212$ ). Nilai korelasi positif menunjukkan kecenderungan peningkatan skor luka seiring tingginya kadar glukosa, sedangkan nilai negatif menunjukkan bahwa peningkatan glukosa darah berpotensi menurunkan derajat penyembuhan luka, meskipun hubungan ini tidak signifikan secara statistika. Temuan ini menggaris bawahi bahwa keberhasilan terapi luka pada kondisi DM tidak hanya ditentukan oleh dosis zat aktif, tetapi juga oleh efektivitas pengendalian kadar glukosa darah. Dalam konteks ini, jus buah *C. cujete L.* pada dosis 250 mg/kg BB menunjukkan hasil terbaik, kemungkinan karena keseimbangan antara aktivitas hipoglikemik dan kemampuan mendukung penyembuhan luka.

Flavonoid, terutama kuersetin, bekerja sebagai antihiperlipidemia melalui peningkatan sekresi insulin, pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer, serta penghambatan absorpsi glukosa di usus halus (Al Ishaq *et al.*, 2019). Kuersetin mengaktifasi *Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase* (AMPK) dan menstimulasi translokasi *glucose transporter* type 4 (GLUT 4) ke membran sel otot, sehingga mempercepat pengambilan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah. Kuersetin juga menurunkan ekspresi GLUT 2 di usus, yang menghambat absorpsi glukosa *postprandial* (Ansari *et al.*, 2022). Dalam penyembuhan luka, flavonoid memiliki efek antiinflamasi melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) dan lipooksigenase, serta efek antioksidan yang menetralkan radikal bebas dan mempercepat fase proliferasi dan *remodeling*

jaringan. Alkaloid menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat enzim pencernaan seperti  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase, sehingga memperlambat hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa dan menurunkan glukosa *post prandial* (Adhikari, 2021). Selain efek antihiperqlikemik, alkaloid juga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menekan proliferasi limfosit, aktivitas sel *natural killer* (NK), dan pelepasan histamin dari sel mast (Barbosa Filho *et al.*, 2006). Saponin berperan sebagai antihiperqlikemik dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus halus, sehingga mengurangi absorpsi glukosa ke dalam darah dan menurunkan lonjakan glukosa setelah makan (Barky dan Hussein, 2017). Saponin dapat memodifikasi komposisi lipid membran sel dan mengganggu jalur transport glukosa, sehingga menghambat difusi glukosa melalui enterosit dan memperkuat efek antihiperqlikemiknya. Selain itu, saponin juga merangsang pembentukan kolagen, yang berperan penting dalam memperkuat jaringan baru dan mempercepat reepitelisasi luka (Suhesti dan Rusmalina, 2021). Saponin mendukung penyembuhan luka dengan menghambat degradasi glukokortikoid dan enzim proinflamasi, sehingga memperkuat efek antiinflamasi pada kondisi hiperqlikemia (Irawan *et al.*, 2023). Tanin berkontribusi dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan penyerapan glukosa di usus, dengan cara berikatan pada protein membran intestinal, serta menurunkan laju absorpsi glukosa (Riza *et al.*, 2023). Tanin bersifat protektif terhadap sel  $\beta$  pankreas melalui penekanan stres oksidatif dan induksi regenerasi sel  $\beta$ , sehingga meningkatkan sensitivitas insulin, khususnya pada jaringan adiposa, dan memperbaiki regulasi glukosa darah (Suhesti dan Rusmalina, 2021). Tanin juga meningkatkan afinitas reseptor insulin terhadap hormon insulin, memfasilitasi mobilisasi *glucose transporter* (GLUT) ke membran sel dan memperlancar transpor glukosa dari darah ke dalam sel (Suhesti dan

Rusmalina, 2021). Selain itu, sifat astringen tanin memperkuat jaringan kulit dan mendukung reepitelisasi, serta aktivitas antioksidannya menetralkan radikal bebas akibat stres oksidatif, mempercepat penyembuhan luka (Riza *et al.*, 2023).

## SIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa bahwa jus buah *C. cujete L.* berpotensi sebagai terapi antihiperqlikemik dan pendukung penyembuhan luka pada model DMT2, terutama pada dosis 250 mg/kg BB.

## SARAN.

Temuan ini dapat menjadi dasar pengembangan lebih lanjut potensi tanaman berenuk (*C. cujete L.*) dalam formulasi fitoterapi, namun validasi melalui studi lanjutan termasuk uji histopatologi dan uji klinik diperlukan. Validasi bioaktivitas fraksi, mekanisme molekuler, standarisasi senyawa aktif, uji toksisitas dan pengembangan formulasi topikal maupun oral perlu dilakukan dalam penelitian lanjutan untuk mendukung potensi *C. cujete L.*

## DAFTAR PUSTAKA

- Adi SS, Suastika K, Decroli E Permana HW, Sucipto K, Kusnadi Y, Budiman, Ikhsan MR, Sasiarini L, Sanusi H, Nugroho HS, Susanto KH. 2021. *Pedoman Pengolahan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta. PB. Perkeni.
- Al Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. 2019. Flavonoids and their anti diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules* 9(9): 430. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- [ADA] American Diabetes Association.

2023. Standards of care in diabetes 2023 a bridged for primary care providers. *Clinical Diabetes* 41(1): 4-31.
- Ansari P, Choudhury ST, Seidel V, Rahman AB, Aziz MA, Richi AE, Abdel Wahab YH. 2022. Therapeutic potential of quercetin in the management of type 2 diabetes mellitus. *Life* 12(8): 1146. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12081146>
- Artini KS, Saifana CS. 2022. Gambaran Penggunaan Antidiabetes Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2: Literature Review. *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional*. Fa kultas Ilmu Kesehatan. Universitas Duta Bangsa Surakarta. Surakarta, 18 Juni 2022. Hlm. 333-340). DOI: <https://doi.org/10.47701/sikenas.vi.2079>
- Balogun FO, Sabiu S. 2021. A Review of the Phytochemistry, Ethnobotany, Toxicology, and Pharmacological Potentials of *Crescentia cujete* L. (Bigno niaceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021(1): 6683708. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6683708>
- Balogun FO, Singh K, Rampadarath A, Akoonjee A, Naidoo K, Sabiu S. 2023. Cheminformatics identification of modulators of key carbohydrate metabolizing enzymes from *C. cujete* for type 2 diabetes mellitus intervention. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 22(2): 1299–1317. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01249-7>
- Barbosa Filho JM, Piuvezam MR, Moura MD, Silva MS, Lima KVB, da Cunha EVL, Takemura OS. 2006. Anti inflammatory activity of alkaloids: A twenty century review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 109-139. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000100020>
- Billacura MP, Alansado ICT. 2017. In vitro and in vivo hypoglycemic and colorimetric determination of glucose concentration of the different solvent extracts of *Crescentia cujete* Linn. fruit. *International Journal of Advanced and Applied Sciences* 4(7): 21-28. DOI: [10.21833/ijaas.2017.07.005](https://doi.org/10.21833/ijaas.2017.07.005)
- Calabrese EJ. 2002. Hormesis: changing view of the dose response, a personal account of the history and current status. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 511(3): 181-189. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(02\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(02)00013-3)
- Chaachouay N. 2025. Synergy, additive effects, and antagonism of drugs with plant bioactive compounds. *Drugs and Drug Candidates* 4(1): 4. doi: <https://doi.org/10.3390/ddc4010004>
- Cruz PL, Moraes Silva IC, Ribeiro AA, Machi JF, de Melo MDT, Dos Santos F, Irigoyen MC. 2021. Nicotinamide attenuates streptozotocin induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous system. *BioMedial Center of Endocrine Disorders* 21(1): 133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>
- El Barky AR, Hussein SA, Alm Eldeen AE. 2017. Saponins and their potential role in diabetes mellitus. *Diabetes Management* 7(1): 148–158.
- Hardianto D. 2020. Telaah komprehensif diabetes melitus: klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan, dan pengobatan. *Jurnal Bioteknologi dan B sains Indonesia* 7(2): 304-317. DOI: <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4209>
- He K, Shi JC, Mao XM. 2014. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of diabetes in Chinese patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10: 505-511. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S50362>

- IDF. 2021. International Diabetes Federation. In Diabetes Research and Clinical Practice (Vol. 102, Issue 2).
- Lestari L, Zulkarnain Z. 2021. Diabetes Melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. Prosiding Seminar Nasional Biologi 7(1): 237-241. DOI: <https://doi.org/10.24252/psb.v7i1.24229>
- Mohammed A, Muniandy R, Abdulhafiz F, Al Amsyar SM, Priya YK, Khalivulla SI. 2022. Phytochemical analysis and in vitro antidiabetic potential of Labu Kayu (*Crescentia cujete* L.) fruit extracts. *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2454, No. 1, p. 020032). AIP Publishing LLC. DOI: [10.1063/5.0078324](https://doi.org/10.1063/5.0078324)
- Salemi Z, Rafie E, Goodarzi MT, Ali Ghaffari, M. 2016. Effect of metformin, acarbose and their combination on the serum visfatin level in nicotinamide/streptozocininduced type 2 diabetic rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 18(3): e23814. DOI: <https://doi.org/10.5812/ircmj.23814>
- Teodhora T. 2020. Potensi Terapi Analgesik Buah *Crescentia cujete* L. melalui Penurunan Refleks Geliat *Mus musculus*. *Jurnal Endurance*: 5(2): 242-250.