

## **Efek Antihiperglikemik Formula Daun Sirih Cina dan Jahe Merah: Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas**

**Sufiati Bintanah<sup>1\*</sup>, Amelia Agustina<sup>2</sup>, Zahra Maharani Latrobdiba<sup>2</sup>, Nurrahman<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Magister Ilmu Gizi Unimus

<sup>2</sup>Program Studi S1 Gizi Unimus

<sup>3</sup>Program Studi Teknologi Pangan Unimus

\*Email koresponden: sbintanah@gmail.com

### **ABSTRACT**

*The prevalence of obesity continues to rise annually, including in 2023. Obesity can lead to insulin resistance and elevated blood glucose levels. One approach to lowering blood glucose levels is through the administration of functional foods, such as a formula composed of Chinese betel leaves (*Peperomia pellucida*) and red ginger (*Zingiber officinale*). This study aimed to investigate the effects of a formula containing Chinese betel leaves and red ginger on fasting blood glucose levels in obese rats.*

*The rats were divided into five groups: Group K0 (negative control) received no treatment; Group K1 (positive control) was given a high-fat, high-fructose diet (HFFD) for 14 days; Group P1 received 176 mg/200 g BW of Chinese betel leaf extract; Group P2 received 231 mg/200 g BW of Chinese betel leaf extract; and Group P3 received a combination of 88 mg/200 g BW Chinese betel leaf extract and 231 mg/200 g BW red ginger extract. All treatments were administered for 14 days, after which fasting blood glucose levels were measured.*

*The group receiving the combination formula (P3) showed the greatest reduction in fasting blood glucose levels, with an average decrease of  $53.42 \pm 3.39$  mg/dL.*

**Keywords:** *Obesity; Hyperglycemia; Chinese Betel Leaf; Red Ginger; Fasting Blood Glucose*

**Submitted:** 2025-07-04 **Accepted:** 2025-08-29 **Published:** November 2025 **Pages:** 114-134

### **PENDAHULUAN**

Obesitas ditandai dengan penumpukan lemak tubuh berlebih akibat ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi (Saraswati et al., 2021). Kondisi ini telah berkembang menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat terbesar di dunia, dengan prevalensi yang terus meningkat baik di negara maju maupun berkembang (WHO, 2021). Berdasarkan laporan terbaru, jumlah penderita obesitas meningkat secara signifikan dalam dua dekade terakhir dan berkontribusi terhadap meningkatnya risiko penyakit tidak menular seperti diabetes melitus tipe 2,

hipertensi, dan penyakit kardiovaskuler (Chooi, Ding and Magkos, 2019; Hruby and Hu, 2015). Tren ini menunjukkan bahwa obesitas tidak hanya berdampak pada kesehatan individu, tetapi juga menimbulkan beban sosial dan ekonomi yang besar bagi masyarakat (Tremmel et al., 2017).

Prevalensi obesitas pada penduduk dewasa di Indonesia terus meningkat secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, proporsi orang dewasa dengan Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$  meningkat dari 21,8% pada tahun 2018 menjadi 23,4% pada tahun 2023. Artinya, hampir satu dari empat orang dewasa di Indonesia mengalami obesitas. Tiga provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah DKI Jakarta (31,8%), Papua (31,3%), dan Sulawesi Utara (30,6%) (Kemenkes, 2023). Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF), jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia pada rentang usia 20–79 tahun diperkirakan meningkat dari 19,5 juta jiwa pada tahun 2021 menjadi 28,6 juta jiwa pada tahun 2045. Data Riskesdas tahun 2018 juga menunjukkan tren peningkatan jumlah pasien diabetes berusia  $\geq 15$  tahun, dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 55–64 tahun, yaitu dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (IDF, 2019).

Obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang serius karena berperan sebagai faktor risiko utama berbagai penyakit degeneratif, termasuk diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Secara patologis, obesitas dapat menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, dua kondisi yang berkontribusi terhadap gangguan regulasi glukosa darah. Ketidakseimbangan ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa dan pada akhirnya berujung pada perkembangan DMT2.

Tingginya prevalensi diabetes melitus mendorong tenaga kesehatan untuk melakukan berbagai upaya pengobatan, termasuk pemberian obat oral antidiabetes dan terapi insulin. Salah satu mekanisme kerja obat oral antidiabetes adalah dengan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase, yaitu enzim dari golongan hidrolase yang berperan dalam pemecahan ikatan glikosidik pada polisakarida menjadi monosakarida agar dapat diserap oleh tubuh. Namun, pada pasien diabetes, aktivitas enzim ini juga dapat meningkatkan kadar radikal bebas akibat hiperglikemia yang berkepanjangan, yang pada akhirnya meningkatkan risiko komplikasi (Febrinda et al., 2013).

Meski efektif, penggunaan akarbosa dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, dan nyeri perut. Oleh karena itu, semakin banyak dikembangkan alternatif pengobatan berbasis herbal yang memiliki efek samping minimal, serta

didukung dengan penerapan pola makan sehat dan aktivitas fisik teratur (Yuniarto & Selifiana, 2018). Pengobatan herbal memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan obat kimia, antara lain efek samping yang relatif lebih ringan, ketersediaan bahan yang melimpah di alam, biaya yang lebih terjangkau, serta dapat digunakan sebagai terapi pendukung jangka panjang. Selain itu, beberapa tanaman obat mengandung senyawa bioaktif yang bekerja secara multifaktor, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan hipoglikemik, sehingga berpotensi memberikan manfaat kesehatan yang lebih komprehensif (Ekor, 2014; Yuan, Ma and Ye, 2016).

Salah satu inovasi dalam pengendalian kadar glukosa darah adalah pemanfaatan pangan fungsional yang mengandung senyawa bioaktif dengan efek hipoglikemik, seperti yang terdapat pada daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) dan jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*). Daun sirih cina diketahui memiliki kandungan flavonoid dan polifenol yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin serta mengurangi stres oksidatif (Aryanta, 2019). Sementara itu, jahe merah kaya akan gingerol dan shogaol yang dapat meningkatkan sekresi insulin serta menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga memperlambat penyerapan glukosa (Al-Amin et al., 2006; Malekzadeh, Vatandoost and Hadjiakhoondi, 2001). Kombinasi keduanya berpotensi memberikan efek sinergis, di mana sirih cina bekerja melalui peningkatan sensitivitas insulin dan aktivitas antioksidan, sedangkan jahe merah berperan dalam peningkatan sekresi insulin dan pengendalian absorpsi karbohidrat. Dengan demikian, pemanfaatan daun sirih cina dan jahe merah sebagai pangan fungsional dapat menjadi strategi pengendalian glukosa darah yang saling menguntungkan serta berkontribusi pada pencegahan komplikasi diabetes melitus.

Sirih cina (*Peperomia pellucida*) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid yang berperan sebagai antioksidan serta mampu meningkatkan kerja enzim glikolitik dan memperbaiki fungsi pankreas dalam produksi insulin (Pratiwi, Sari and Lestari, 2021). Namun, efek hipoglikemik sirih cina cenderung terbatas karena mekanismenya lebih dominan dalam melindungi sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga kurang optimal dalam merangsang sekresi insulin maupun menekan lonjakan glukosa pasca makan (Ferali, Handajani and Nurkhasanah, 2017). Keterbatasan ini dapat ditutupi oleh jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*), yang diketahui memiliki senyawa aktif gingerol dan shogaol dengan kemampuan meningkatkan sekresi insulin serta menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga memperlambat penyerapan glukosa (Al-Amin et al., 2006). Oleh karena itu, kombinasi sirih cina dan jahe merah dinilai saling menguntungkan, karena sirih cina menjaga fungsi sel  $\beta$

pankreas dan sensitivitas insulin, sementara jahe merah berperan dalam meningkatkan sekresi insulin serta mengendalikan glukosa darah secara lebih komprehensif.

Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) diketahui memiliki kandungan minyak atsiri dalam kadar tinggi (2,6–3,9%), yang bertanggung jawab atas aroma khasnya. Selain itu, jahe merah juga mengandung oleoresin, senyawa non-volatile yang memberikan rasa pedas (Pairul et al., 2017). Penelitian oleh Safithri et al. (2016) menunjukkan bahwa jahe merah memiliki potensi sebagai agen antidiabetes, dengan kemampuan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase hingga 88,7%, meningkatkan aktivitas antioksidan hingga 873,2 g/mL, menurunkan kadar radikal bebas DPPH sebesar 8,9%, serta meningkatkan kadar total fenol hingga 317,6 g/mL. Penelitian lain oleh Hernani et al. (2011) menunjukkan bahwa ekstrak jahe merah dengan pelarut air (dosis 500 mg/kg BB) efektif menurunkan kadar glukosa serum, kolesterol, dan triasilglicerol pada tikus diabetes. Menurut Hadibrata (2021), kandungan senyawa fenolik dalam jahe merah juga bersifat antioksidan dan antiinflamasi yang berperan dalam menurunkan stres oksidatif dan peradangan, sehingga berkontribusi terhadap penurunan kadar gula darah. Selain itu, jahe juga diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin, yang mendukung pengendalian glukosa darah (Arman et al., 2016).

Berdasarkan berbagai temuan tersebut, sirih cina dan jahe merah memiliki potensi dalam menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus, yaitu enzim yang berperan dalam menghidrolisis karbohidrat menjadi glukosa. Inhibisi terhadap enzim ini dapat memperlambat penyerapan glukosa ke dalam aliran darah, sehingga membantu mengontrol kadar glukosa darah pasca konsumsi makanan (Permata et al., 2023). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Efek Antihiperglikemik Formula Daun Sirih Cina dan Jahe Merah: Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan pendekatan *pre-post test with control group design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba, Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada. Proses pembuatan simplisia daun sirih cina dan jahe merah dilakukan di Laboratorium Pangan, Universitas Muhammadiyah Semarang.

Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan jenis *Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley, berumur 12 minggu, dengan berat badan berkisar antara 177–186 gram. Sebanyak 30 ekor

tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi secara acak menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu:

**K0 (kontrol negatif):** hanya diberi pakan standar,

**K1 (kontrol positif):** diberi pakan standar dan High Fat Fructose Diet (HFFD),

**P1:** diberi ekstrak simplisia sirih cina dosis 176 mg/g BB/hari (Hedebrata , 2021)

**P2:** diberi ekstrak simplisia jahe merah dosis 231 mg/g BB/hari (Hedibrata., 2021)

**P3:** diberi kombinasi ekstrak sirih cina 88 mg/g BB/hari dan jahe merah 115,5 mg/g BB/hari.

Penentuan dosis daun sirih cina dan jahe merah merujuk pada kebutuhan kandungan flavonoid 50 – 500 mg/hari pada manusia (Parmeter *et al.*,2024)

Pembuatan simplisia daun sirih cina dilakukan dengan mengeringkan bahan menggunakan oven pada suhu 50°C, lalu dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk Pembuatan simplisia jahe merah diawali dengan pemilihan jahe dalam keadaan segar dan baik, kemudian jahe dipisahkan dari tanah dan kotoran lainnya, selanjutnya jahe merah dicuci di air mengalir hingga bersih. Jahe merah yang telah bersih kemudian ditiriskan, setelah itu dikupas dan diiris tipis lalu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 30°C - 50°C sampai kering. Setelah jahe menjadi kering kemudian dilanjutkan dengan menghaluskannya menggunakan blender atau chopper. Setelah halus, jahe bisa disimpan diwadah tertutup dan siap digunakan untuk penelitian (Rakhmawati *et al.*,2023).

Izin etik penelitian ini diperoleh dari Komite Etik Fikkes Universitas Muhammadiyah Semarang dengan nomor: 298/KE/03/2025. Penimbangan berat badan tikus dilakukan setiap minggu untuk menentukan kebutuhan pakan standar. Perlakuan dimulai dengan masa aklimatisasi (minggu ke-1), pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa (minggu ke-2 dan 3), serta pemberian simplisia (minggu ke-4 dan 5). Tikus dikatakan mengalami obesitas bila memiliki indeks Lee >310 g/cm (Yusni *et al.*, 2022), yang dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Indeks Lee} = (\sqrt[3]{\text{berat badan (gram)}}) / \text{panjang naso-anal (cm)} \times 1000$$

Pemberian simplisia sirih cina dan jahe merah dilakukan selama 14 hari. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dua kali, yaitu sebelum dan sesudah perlakuan. Sebelum pengambilan sampel darah, tikus dipuaskan selama 8–10 jam. Sampel darah sebanyak 100 µL diambil melalui pleksus retroorbitalis, kemudian disentrifugasi selama 10 menit. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan metode glukosa-oksidase (GOD-PAP) (Rahmawati *et al.*, 2017), dengan rumus perhitungan:

Glukosa (mg/dL) = (Absorbansi Sampel / Absorbansi Standar) × Konsentrasi Standar (mg/dL)

Nilai normal kadar glukosa darah puasa pada tikus sehat berada dalam rentang 50–109 mg/dL (Rahmawati et al., 2017).

Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk, dengan kriteria  $p > 0,05$  menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji Paired t-test untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan dalam kelompok ( $p \leq 0,05$ ). Untuk melihat perbedaan antar kelompok, digunakan uji One-Way ANOVA, dan apabila terdapat perbedaan yang bermakna ( $p \leq 0,05$ ), dilanjutkan dengan uji Least Significant Difference (LSD) untuk mengetahui kelompok dengan rata-rata kadar glukosa darah yang berbeda secara signifikan (K0, K1, P1, P2, dan P3).

### **Indeks Lee Tikus**

Penimbangan berat badan dilakukan satu minggu sekali, mulai dari minggu pertama sampai dengan minggu keenam, hal tersebut untuk menentukan jumlah pakan standar yang diberikan, *high fat fructose diet* (HFFD) pada (minggu ke-2 dan ke- 3), dosis sirih cina dan jahe merah yang diberikan pada (minggu ke- 4 dan ke- 5).

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian pakan *High-Fat High-Fructose Diet* (HFFD) terbukti berperan penting dalam peningkatan berat badan tikus, yang tercermin melalui kenaikan nilai Indeks Lee. Indeks Lee, sebagai indikator antropometrik yang memperhitungkan rasio berat badan terhadap panjang tubuh, sensitif dalam mendeteksi perubahan status gizi pada hewan coba. Pada kelompok tikus yang menerima HFFD, terjadi peningkatan signifikan pada nilai Indeks Lee hingga melewati titik *cut-off* 310, yang menandakan status obesitas. Mekanisme biologis dari peningkatan ini berkaitan dengan tingginya kandungan lemak yang meningkatkan densitas energi pakan, sehingga kelebihan energi lebih mudah tersimpan sebagai jaringan adiposa. Sementara itu, fruktosa berperan mempercepat lipogenesis *de novo* di hati, menghambat oksidasi lemak, serta menurunkan sensitivitas insulin. Kombinasi efek tersebut mendorong akumulasi lemak viseral, peningkatan massa tubuh, dan pada akhirnya menghasilkan lonjakan nilai Indeks Lee. Dengan demikian, kenaikan Indeks Lee pada kelompok perlakuan dengan HFFD secara konsisten menggambarkan keberhasilan model induksi obesitas melalui mekanisme kelebihan energi dan disfungsi metabolismik (Novelli et al., 2007; Tappy and Lê, 2010; Zhao et al., 2023; Elhessy, 2024).

Rerata nilai Indeks Lee sebelum dan sesudah intervensi pada setiap kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata Indeks Lee Tikus Sebelum dan Sesudah Intervensi  
pada Berbagai Kelompok Perlakuan

Perlakuan	N	Rata-rata indeks Lee ± SD	Nilai <i>p</i> **
		Sebelum Intervensi	
K0	6	295,59 ± 1,91	297,04 ± 2,02 <sup>a</sup>
K1	6	320,13 ± 3,38	336,41 ± 3,84 <sup>b</sup>
P1	6	319,85 ± 3,17	312,58 ± 3,10 <sup>c</sup>
P2	6	320,68 ± 4,25	308,37 ± 2,40 <sup>d</sup>
P3	6	318,83 ± 2,74	297,09 ± 2,21 <sup>a</sup>
<i>p</i> *		0,000	0,000

Keterangan:

- *p*\* = hasil uji ANOVA antar kelompok.
- *p*\*\* = hasil uji paired t-test dalam kelompok (sebelum–sesudah).
- Huruf berbeda (a, b, c, d) pada kolom *setelah intervensi* menunjukkan perbedaan signifikan berdasarkan uji post hoc (*p* < 0,05)

Pengukuran Indeks Lee pada tikus uji sebelum dan sesudah intervensi menunjukkan adanya variasi yang bermakna antar kelompok perlakuan. Indeks Lee digunakan sebagai parameter antropometri pada hewan coba untuk menilai status obesitas karena mencerminkan proporsi berat badan terhadap panjang tubuh tikus secara lebih akurat dibandingkan hanya menggunakan berat badan (Novelli et al., 2007). Pada penelitian ini, pengukuran dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak simplisia daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) dan jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terhadap perubahan status obesitas yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dan fruktosa.

Berdasarkan Tabel 1, rerata Indeks Lee sebelum intervensi pada semua kelompok tikus berada di atas cut-off obesitas sebesar 310 (Novelli et al., 2007), kecuali pada kelompok kontrol normal (K0) dengan rerata  $295,59 \pm 1,91$ . Hal ini menunjukkan bahwa model tikus obesitas berhasil diinduksi pada kelompok perlakuan obesitas (K1, P1, P2, dan P3). Setelah intervensi, terlihat variasi perubahan yang signifikan pada setiap kelompok. Kelompok kontrol obesitas tanpa intervensi (K1) menunjukkan peningkatan signifikan Indeks Lee dari  $320,13 \pm 3,38$  menjadi  $336,41 \pm 3,84$  (*p* < 0,001), yang mengindikasikan perburukan kondisi obesitas. Sebaliknya, kelompok intervensi dengan ekstrak sirih cina (P1) mengalami penurunan rerata Indeks Lee dari  $319,85 \pm 3,17$  menjadi  $312,58 \pm 3,10$  (*p* < 0,001). Penurunan ini meskipun signifikan secara

statistik, masih berada pada kisaran obesitas ringan, karena rerata Indeks Lee tetap di atas nilai ambang batas  $> 310$ . Rata-rata nilai Indeks Lee pada kelompok ini melebihi ambang batas normal ( $>310$  g/cm), yang sesuai dengan definisi obesitas pada tikus percobaan. Hal ini sejalan dengan temuan Maryusman (2021), yang melaporkan bahwa pemberian HFFD selama 14 hari – terdiri atas fruktosa murni (1 mL/200 g BB), kuning telur bebek (1 mL/200 g BB), dan minyak babi (2 mL/200 g BB) – dapat meningkatkan jumlah sel adiposa dan kadar hormon leptin, sehingga memicu perkembangan obesitas.

Leptin merupakan hormon yang berperan penting dalam regulasi nafsu makan dan berat badan. Penelitian Trivana (2023) menyatakan bahwa peningkatan kadar leptin berbanding lurus dengan kondisi obesitas. Namun, dalam kondisi obesitas kronis, dapat terjadi resistensi leptin, yaitu ketidakmampuan tubuh merespons sinyal leptin akibat inaktivasi reseptornya, yang justru meningkatkan risiko keparahan obesitas.

Pengkondisian obesitas melalui pemberian HFFD selama 14 hari dalam penelitian ini berhasil ditunjukkan melalui peningkatan signifikan pada Indeks Lee, serta disertai peningkatan kadar glukosa darah. Nilai Indeks Lee diperoleh dari perhitungan berdasarkan berat badan dan panjang tubuh tikus, dan tikus dinyatakan obesitas apabila nilai indeks tersebut  $>310$  g/cm (Yusni et al., 2022).

Pemberian High-Fat High-Fructose Diet (HFFD) diketahui dapat menurunkan produksi asam lemak rantai pendek (short-chain fatty acids/SCFA) yang berperan penting dalam regulasi metabolisme tubuh (Zhao et al., 2022). Selain itu, kandungan fruktosa yang tinggi dalam HFFD dapat memicu resistensi insulin, yang pada gilirannya mengganggu metabolisme lemak dan berkontribusi terhadap peningkatan berat badan. Konsumsi fruktosa berlebih telah dikenal sebagai salah satu faktor utama penyebab obesitas.

Hasil analisis antar kelompok menunjukkan perubahan bermakna pada semua kelompok (K0  $p=0,002$ ; K1  $p<0,001$ ; P1–P3  $p<0,001$ ). Pada akhir perlakuan, K1 meningkat menjadi  $336,41 \pm 3,84$  (superskrip b), sedangkan K0 naik tipis menjadi  $297,04 \pm 2,02$  (superskrip a). Tiga kelompok perlakuan turun bermakna: P1 =  $312,58 \pm 3,10$  (superskrip c), P2 =  $308,37 \pm 2,40$  (superskrip d), dan P3 =  $297,09 \pm 2,21$  (superskrip a). Perbedaan antar-kelompok setelah intervensi signifikan ( $p^*<0,001$ ); huruf superskrip yang berbeda menandakan perbedaan bermakna, sementara superskrip yang sama (K0 dan P3 = “a”) menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pascaintervensi.

Intervensi kombinasi sirih cina dengan jahe merah pada kelompok P2 (88:115,5 mg/kgBB) memperlihatkan penurunan yang lebih besar, dari  $320,68 \pm 4,25$  menjadi  $308,37 \pm 2,40$  ( $p < 0,001$ ). Rerata akhir pada kelompok ini sudah berada di bawah ambang batas obesitas, yang mengindikasikan bahwa kombinasi kedua simplisia lebih efektif dibandingkan pemberian tunggal sirih cina. Efek ini diduga berasal dari sinergisme senyawa bioaktif, di mana flavonoid dalam sirih cina berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel  $\beta$  pankreas dari stres oksidatif, sedangkan gingerol dan shogaol dalam jahe merah berkontribusi pada peningkatan metabolisme energi dan penghambatan adipogenesis (Pratiwi et al., 2021). Pada kelompok P3 yang menerima dosis kombinasi lebih tinggi menunjukkan penurunan Indeks Lee paling signifikan, dari  $318,83 \pm 2,74$  menjadi  $297,09 \pm 2,21$  ( $p < 0,001$ ). Nilai rerata akhir kelompok ini berada jauh di bawah cut-off obesitas (310), bahkan mendekati kisaran normal. Jika dibandingkan dengan kelompok normal (K0), Indeks Lee P3 tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,05$ ), yang menandakan bahwa intervensi kombinasi mampu mengembalikan status obesitas menuju kondisi fisiologis normal.

Penurunan Indeks Lee pada P1–P3 konsisten dengan mekanisme komplementer dari kedua fitoterapi. Sirih cina (*Peperomia pellucida*) kaya flavonoid, saponin, dan polifenol yang meningkatkan sensitivitas insulin, menekan stres oksidatif, dan mendukung fungsi sel  $\beta$  pankreas—mekanisme yang berkontribusi pada penurunan adipositas dan perbaikan profil metabolik (Pratiwi, Sari and Lestari, 2021; Tuan et al., 2024). Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) mengandung gingerol dan shogaol yang menstimulasi sekresi insulin, menghambat  $\alpha$ -glukosidase (menunda penyerapan glukosa), serta memodulasi jalur AMPK/PPAR yang menekan lipogenesis (Sharma et al., 2022; Jiao et al., 2023). Data preklinis dan uji klinis kecil juga mendukung perbaikan glikemia dan parameter adipositas dengan suplementasi jahe, walau heterogenitas studi masih ada (Huang et al., 2019; Ebrahimzadeh et al., 2022; Preciado-Ortiz et al., 2025).

Secara fisiologis, kombinasi ini menutup celah mekanistik: sirih cina bekerja sebagai antioksidan/insulin-sensitizer, menurunkan resistensi insulin dan mencegah disfungsi sel  $\beta$ ; jahe merah bertindak sebagai insulin secretagogue dan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, menekan lonjakan glukosa postprandial. Kombinasi tersebut berpotensi menurunkan input substrat lipogenik ke jaringan adiposa dan meningkatkan oksidasi melalui aktivasi AMPK, sehingga Indeks Lee yang merefleksikan perbandingan massa terhadap panjang tubuh turun mendekati nilai non-obesitas.

Konsistensi hasil  $P_3 \approx K_0$  (superskrip sama) memperkuat hipotesis sinergi pada dosis kombinasi tertinggi.

Efek ini dapat dijelaskan melalui mekanisme bioaktif dari masing-masing tanaman. Sirih cina mengandung flavonoid, saponin, dan polifenol yang diketahui mampu meningkatkan sensitivitas insulin serta menekan stres oksidatif, sehingga berperan dalam mencegah akumulasi lemak berlebih (Pratiwi, Sari and Lestari, 2021). Mekanisme ini sejalan dengan temuan Ferali, Handajani and Zhang (2018) yang melaporkan bahwa flavonoid berfungsi melindungi sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan efektivitas kerja insulin.

Sementara itu, jahe merah kaya akan gingerol dan shogaol yang berperan dalam meningkatkan sekresi insulin, menekan aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase, serta menurunkan lipogenesis. Studi Al-Amin et al. (2006) menunjukkan bahwa pemberian jahe pada tikus diabetes mampu menurunkan kadar glukosa darah sekaligus memperbaiki profil lipid. Penelitian lain juga mendukung bahwa suplementasi jahe dapat menurunkan berat badan, indeks massa tubuh, serta rasio pinggang-pinggul pada individu obesitas (Maharlouei et al., 2019; Mansour et al., 2017). Hasil ini memperkuat bukti bahwa pengobatan berbasis herbal dengan pendekatan kombinasi memiliki potensi dalam pengelolaan obesitas secara lebih komprehensif dibandingkan penggunaan tunggal.

Kombinasi dari kedua tanaman herbal ini berperan dalam menurunkan stres oksidatif yang disebabkan oleh konsumsi HFFD, sehingga memperbaiki metabolisme glukosa dan lemak. Flavonoid seperti quercetin dalam sirih cina bekerja dengan menangkap radikal bebas dan menurunkan peroksidasi lipid, sedangkan gingerol dan shogaol dalam jahe merah menghambat pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)* serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase (SOD)* dan katalase. Efek ini berkontribusi dalam menekan lipogenesis (pembentukan lemak baru) dan meningkatkan lipolisis (pemecahan lemak), sehingga mengurangi akumulasi jaringan lemak dan berdampak positif pada penurunan Indeks Lee.

Penjelasan ini sejalan dengan pernyataan ai (2020), yang menyatakan bahwa kombinasi tanaman herbal dengan aktivitas antioksidan tinggi efektif dalam memperbaiki profil metabolik pada hewan model obesitas.

Peningkatan nilai Indeks Lee yang ditemukan pada kelompok perlakuan dengan pakan HFFD menegaskan adanya kondisi obesitas pada hewan coba. Obesitas ini berimplikasi langsung terhadap metabolisme glukosa melalui mekanisme resistensi insulin akibat akumulasi lemak viseral dan peningkatan sekresi sitokin proinflamasi. Dengan demikian, perubahan pada Indeks

Lee diharapkan berkorelasi dengan kadar gula darah yang lebih tinggi. Untuk memperkuat temuan tersebut, pemeriksaan gula darah pada masing-masing kelompok perlakuan disajikan pada tabel berikutnya, sehingga dapat terlihat keterkaitan antara derajat obesitas yang ditunjukkan oleh Indeks Lee dengan profil glikemik tikus selama intervensi. Hasil pengukuran kadar glukosa darah sebelum dan sesudah intervensi pada setiap kelompok perlakuan ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Sesudah Intervensi

Perlakuan	n	Kadar Glukosa Darah (mg/dl) (Rata-Rata ± SD)			Nilai <i>p</i> **
		Sebelum Intervensi	Setelah Intervensi	<i>delta</i>	
K0	6	69,22 ± 1,43	70,57 ± 1,11	1,34 ± 0,46 <sup>a</sup>	0,001
K1	6	133,87 ± 2,03	135,02 ± 1,94	1,15 ± 0,37 <sup>a</sup>	0,001
P1	6	136,74 ± 2,19	93,41 ± 2,89	-40,63 ± 4,33 <sup>b</sup>	0,000
P2	6	136,13 ± 1,93	91,20 ± 1,99	-44,42 ± 3,30 <sup>c</sup>	0,000
P3	6	133,52 ± 2,08	82,28 ± 1,80	-53,42 ± 3,39 <sup>d</sup>	0,000
<i>P*</i>		0,000	0,000	0,000	

**Keterangan:**

- $\Delta$  (*delta*) = selisih kadar glukosa darah sebelum dan sesudah intervensi.
- Huruf superskrip berbeda (a, b, c, d) menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok berdasarkan uji post hoc.
- $p^*$  = hasil uji beda antar kelompok.
- $p^{**}$  = hasil uji beda dalam kelompok.

Hasil penelitian yang ditunjukkan pada tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (K0) memiliki kadar glukosa darah dalam rentang normal ( $69,22 \pm 1,43$  mg/dl sebelum intervensi menjadi  $70,57 \pm 1,11$  mg/dl sesudah intervensi) dengan perubahan yang relatif kecil ( $\Delta 1,34 \pm 0,46$ ;  $p=0,001$ ). Sebaliknya, kelompok kontrol positif (K1) yang diberikan HFFD memperlihatkan kadar glukosa darah yang jauh lebih tinggi ( $133,87 \pm 2,03$  mg/dl sebelum intervensi menjadi  $135,02 \pm 1,94$  mg/dl sesudah intervensi), meskipun perubahan delta relatif kecil ( $1,15 \pm 0,37$ ), namun tetap signifikan secara statistik ( $p=0,001$ ).

Pada kelompok perlakuan yang mendapatkan intervensi kombinasi daun sirih cina dan jahe merah (P1, P2, P3), kadar glukosa darah awal berada pada kisaran yang tinggi serupa dengan kelompok K1 ( $\pm 133\text{--}136$  mg/dl). Namun, setelah intervensi terjadi penurunan signifikan kadar glukosa darah pada seluruh kelompok perlakuan. Penurunan paling kecil terlihat pada P1 ( $-40,63 \pm 4,33$  mg/dl), diikuti P2 ( $-44,42 \pm 3,30$  mg/dl), dan penurunan terbesar

pada P3 ( $-53,42 \pm 3,39$  mg/dl). Seluruh perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p=0,000$ ). pada kelompok kontrol positif (K1) yang tidak menerima intervensi daun sirih cina maupun jahe merah, terjadi peningkatan kadar glukosa darah, meskipun diet HFFD telah dihentikan. Temuan ini mengindikasikan bahwa dampak metabolik dari pemberian HFFD bersifat persisten dan tidak langsung menghilang setelah intervensi diet dihentikan. HFFD diketahui memicu berbagai gangguan metabolismik, seperti resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Elhessy (2024) juga melaporkan bahwa pemberian HFFD pada tikus Sprague Dawley menyebabkan peningkatan berat badan dan kadar glukosa darah, serta menunjukkan fenomena “memori metabolismik”, di mana tikus tetap mengalami disfungsi metabolismik meskipun diet HFFD dihentikan, sehingga dibutuhkan waktu pemulihan metabolismik yang lebih panjang.

Kenaikan kadar glukosa darah pasca penghentian HFFD dipengaruhi oleh penurunan sensitivitas insulin akibat resistensi insulin yang telah terbentuk sebelumnya. Selain itu, penumpukan lemak viseral akibat diet tinggi lemak dan fruktosa dapat memicu sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, yang selanjutnya mengganggu jalur pensinyalan insulin. Tanpa perlindungan dari senyawa bioaktif yang memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi, seperti yang terkandung dalam daun sirih cina dan jahe merah, proses inflamasi kronis dan stres oksidatif tetap berlangsung, yang menyebabkan kadar glukosa darah tetap tinggi meskipun asupan HFFD telah dihentikan (Zhao et al., 2022).

Hasil uji post hoc lebih lanjut memperlihatkan bahwa perubahan kadar glukosa darah (delta) pada kelompok perlakuan (P1, P2, P3) berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (K0 dan K1) ( $p<0,05$ ). Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan, di mana P3 menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang paling besar dan berbeda nyata dibandingkan dengan P1 dan P2, sementara P2 juga berbeda signifikan dibandingkan P1. Temuan ini menunjukkan bahwa efek penurunan kadar glukosa darah bersifat dose-dependent, di mana dosis kombinasi daun sirih cina dan jahe merah yang lebih tinggi memberikan efek antihiperglikemik yang lebih kuat

Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) dan jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada tikus obesitas yang diinduksi HFFD. Mekanisme yang mendasari hal ini diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, terpenoid, dan glikosida (Akinmoladun et al., 2018). pada daun sirih cina yang memiliki efek hipoglikemik melalui

peningkatan sensitivitas insulin serta penekanan glukoneogenesis hepatis (Olubomehin et al., 2020). Sementara itu, jahe merah diketahui mengandung gingerol dan shogaol yang dapat memperbaiki metabolisme glukosa melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) serta penghambatan stres oksidatif yang berperan dalam resistensi insulin (Li et al., 2019). Sinergi kedua bahan tersebut memberikan efek yang lebih kuat dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Tanin berperan sebagai inhibitor enzim pencernaan karbohidrat bekerja dengan menghambat aktivitas enzim glukosidase, memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, dan dengan demikian mengurangi lonjakan glukosa darah postprandial sehingga dapat memperlambat penyerapan glukosa di usus (Agrace et al., 2024). Selain itu, flavonoid seperti quercetin dan kaempferol yang terdapat dalam daun sirih cina juga terbukti memiliki efek hipoglikemik. Flavonoid dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer (seperti otot dan adiposa) melalui aktivasi jalur AMP-activated protein kinase (AMPK) dan peningkatan ekspresi GLUT-4 (Glucose Transporter Type 4), sehingga membantu peningkatan ambilan glukosa oleh sel dan menurunkan resistensi insulin yang umum terjadi pada kondisi obesitas.

Di samping itu, flavonoid juga bertindak sebagai antioksidan yang menetralkan radikal bebas, menurunkan stres oksidatif, dan melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan oksidatif (Kaempe, 2013). Perlindungan terhadap sel  $\beta$  pankreas sangat penting karena sel ini bertanggung jawab dalam produksi insulin endogen.

Polifenol, sebagai senyawa antioksidan, menstabilkan radikal bebas dengan mendonorkan elektron yang dibutuhkan untuk menetralkan radikal tersebut, sementara saponin berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui dua mekanisme: inhibisi transporter glukosa di saluran cerna serta stimulasi sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas (Dewi et al., 2021). Dengan demikian, kombinasi senyawa bioaktif dalam daun sirih cina berkontribusi signifikan dalam pengendalian kadar glukosa darah, khususnya pada kondisi hiperglikemia yang diinduksi oleh obesitas.

Perlakuan dosis 2 (P2) yang menggunakan simplicia jahe merah menunjukkan efektivitas tinggi dalam menurunkan kadar glukosa darah, hanya sedikit di bawah hasil yang diperoleh dari kombinasi pada perlakuan P3. Jahe merah diketahui mengandung senyawa aktif utama yaitu gingerol, shogaol, dan oleoresin. Gingerol berperan sebagai antioksidan sekaligus inhibitor enzim  $\alpha$ -amilase, yang memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, sedangkan shogaol yang

terbentuk dari gingerol pada pemanasan memiliki potensi antioksidan yang lebih kuat dan mampu merangsang sekresi insulin (Rabbaniyyah et al., 2024).

Kandungan fenolik dalam simplisia jahe merah memberikan aktivitas hipoglikemik yang signifikan. Gingerol secara spesifik diketahui menekan aktivitas glukoneogenesis dan glikogenolisis, serta meningkatkan glikogenesis di hati, sehingga secara keseluruhan berkontribusi dalam mengurangi produksi glukosa endogen dan menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, gingerol juga memberikan efek protektif terhadap sel  $\beta$  pankreas, serta membantu memulihkan sekresi insulin (Rabbaniyyah et al., 2024).

Shogaol, selain meningkatkan pelepasan insulin, juga memiliki efek antioksidan tinggi yang berperan dalam melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan oksidatif, sehingga menjaga kapasitas sel dalam memproduksi insulin tetap optimal (Jiao et al., 2023).

Penurunan kadar glukosa darah paling signifikan tercatat pada kelompok P3, yakni kombinasi daun sirih cina 88 mg/200 g BB dan jahe merah 115,5 mg/200 g BB, dengan penurunan sebesar  $53,42 \pm 3,39$  mg/dL. Kombinasi ini menghasilkan efek sinergis, di mana sirih cina bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan memperlambat penyerapan glukosa di usus, sedangkan jahe merah meningkatkan sekresi insulin, sehingga efektivitas penurunan kadar glukosa darah menjadi lebih optimal.

Temuan penelitian ini sejalan dengan studi oleh Akinmoladun et al. (2018) yang melaporkan bahwa ekstrak daun sirih cina mampu menurunkan kadar glukosa darah pada model hewan diabetes dengan mekanisme peningkatan uptake glukosa di jaringan perifer. Selain itu, penelitian oleh Wang et al. (2019) menunjukkan bahwa jahe merah memiliki efek antihiperglikemik yang signifikan pada model tikus diabetes, dengan menurunkan kadar HbA1c serta meningkatkan sensitivitas insulin. Studi serupa oleh Ezeigwe et al. (2021) juga menegaskan bahwa kombinasi tanaman herbal yang mengandung polifenol dapat bekerja sinergis dalam mengontrol kadar glukosa darah. Penelitian sebelumnya oleh Wangsaatmadja et al. (2022) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih cina dengan dosis 50 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah serta meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, kombinasi jahe merah pada konsentrasi 50% juga terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan. Temuan ini sejalan dengan penelitian Wangsaatmadja et al. (2022), yang menyatakan bahwa penurunan kadar glukosa darah dapat disebabkan oleh keberadaan senyawa bioaktif dalam tanaman suruhan

(Peperomia pellucida), khususnya melalui mekanisme inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus halus yang berperan dalam memperlambat penyerapan glukosa.

Penelitian Gayatri (2023) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih cina menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan sensitivitas insulin. Mekanisme kerja utama dari sirih cina adalah melalui inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus halus, yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa. Hambatan terhadap enzim ini memperlambat proses absorpsi glukosa, sehingga menurunkan lonjakan glukosa darah postprandial (Permata et al., 2023).

Sementara itu, hasil penelitian Zhao et al. (2022) memperkuat bahwa gingerol dari jahe merah mampu meningkatkan ekspresi GLUT-4 (Glucose Transporter Type 4), yang memfasilitasi transpor glukosa dari darah ke dalam sel. Semakin tinggi aktivitas GLUT-4, maka semakin besar pula penurunan kadar glukosa darah yang terjadi akibat peningkatan ambilan glukosa oleh jaringan perifer.

Senyawa bioaktif dalam kombinasi daun sirih cina dan jahe merah bekerja secara sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah. Daun sirih cina berperan memperlambat penyerapan glukosa di saluran cerna melalui inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase, sedangkan jahe merah mempercepat pemanfaatan glukosa oleh jaringan tubuh melalui peningkatan sekresi insulin dan aktivasi transporter glukosa (GLUT-4). Kombinasi ini tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan, tetapi juga mengurangi stres oksidatif yang dapat memperburuk resistensi insulin (Hidayati et al., 2023).

Hasil ini mendukung temuan Hidayati et al. (2023) yang menyatakan bahwa penggunaan kombinasi tanaman herbal dengan mekanisme kerja hipoglikemik yang berbeda dapat memberikan efek terapeutik yang lebih besar dibandingkan pemberian secara tunggal. Oleh karena itu, kombinasi daun sirih cina dan jahe merah terbukti memberikan manfaat yang sinergis dalam mengendalikan kadar glukosa darah, khususnya pada kondisi obesitas yang disertai resistensi insulin. Hasil ini memberikan gambaran potensi pengembangan terapi komplementer berbasis herbal untuk pengelolaan obesitas dan diabetes melitus tipe 2. Penggunaan kombinasi daun sirih cina dan jahe merah dapat menjadi alternatif pengobatan tambahan bagi pasien dengan kadar glukosa darah tinggi, terutama pada populasi dengan akses terbatas terhadap obat sintetik. Selain itu, intervensi berbasis herbal ini memiliki kelebihan berupa efek samping yang relatif lebih rendah dibandingkan terapi farmakologis (Nugraheni et al., 2022).

## KESIMPULAN

Pemberian kombinasi simplisia daun sirih cina dan jahe merah secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus obesitas. Efek penurunan paling besar dicapai pada perlakuan dengan kombinasi dosis daun sirih cina 88 mg/g BB/hari dan jahe merah 115,5 mg/g BB/hari (P3). Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi keduanya memberikan efek sinergis melalui mekanisme inhibisi penyerapan glukosa, peningkatan sensitivitas insulin, dan perlindungan terhadap stres oksidatif.

## SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, kombinasi daun sirih cina dan jahe merah terbukti efektif menurunkan Indeks Lee dan kadar glukosa darah tikus obesitas yang diinduksi HFFD. Oleh karena itu, kombinasi herbal ini berpotensi dikembangkan sebagai terapi pendukung dalam pencegahan dan pengelolaan obesitas serta gangguan metabolismik terkait.

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan dilakukan uji dengan durasi intervensi lebih panjang, pemeriksaan biomarker metabolismik lain (profil lipid, insulin, leptin, adiponektin), serta uji toksisitas dan standarisasi ekstrak. Penelitian klinis pada manusia juga diperlukan agar temuan ini dapat diaplikasikan secara lebih luas dan aman dalam praktik kesehatan masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agrace RA, Versita R, Arifin M, Putri DK. Uji Efek Antihiperglikemik Seduhan Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida*) Diberikan Secara Oral Pada Mencit Jantan (*Mus Musculus*). 2024;2:134–44
- Akinmoladun, F.O., Komolafe, T.R. & Farombi, E.O. (2018) ‘*Peperomia pellucida* Linn. (Piperaceae): A review of its phytochemistry, pharmacological and nutritional properties’, *Journal of Ethnopharmacology*, 220, pp. 227–240.
- Al-Amin, Z.M., Thomson, M., Al-Qattan, K.K., Peltonen-Shalaby, R. and Ali, M. (2016) ‘Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats’, *British Journal of Nutrition*, 96(4), pp. 660–666
- Arman, E., Almasdy, D., & Martini, R. D. (2016). Pengaruh Pemberian Serbuk Kering Jahe Merah Terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Pendahuluan Diabetes Melitus ( DM ) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin , kelainan. *Jurnal Ipteks Terapan*, 10(3), 161–169
- Aryanta, I.W.R. (2019) ‘Sirih Cina (*Peperomia pellucida*) dan manfaatnya bagi kesehatan’, *Widya Kesehatan*, 1(2), pp. 49–55
- Chooi, Y.C., Ding, C. and Magkos, F. (2019) ‘The epidemiology of obesity’, *Metabolism*, 92, pp. 6–10
- Dewi NP, Tandi J. Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Suruhan pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotocin. Farmakologika. 2021;18(1):56–65.
- Ebrahimzadeh, A., et al., 2022. The effect of ginger supplementation on metabolic profiles and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 49, pp.143–151.
- Ekor, M. (2014) ‘The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety’, *Frontiers in Pharmacology*, 4, p. 177. doi:10.3389/fphar.2013.00177.
- Elhessy, H.M., 2024. High-fat high-fructose diet as a reliable model of obesity and metabolic syndrome in rodents: mechanisms and applications. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 125, p.109268. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109268>
- Elhessy, H.M., Berika, M., Salem, Y.G., El-Desoky, M.M., Eldesoqui, M., Mostafa, N., Habotta, O.A. and Lashine, N.H., 2024. *Therapeutic effects of intermittent fasting on high-fat, high-fructose diet; involvement of jejunal aquaporin 1, 3, and 7*. *Heliyon*, 10(7). pp. 28436
- Ezeigwe, O.C., Onah, I.E. & Chikezie, P.C. (2021) ‘Synergistic antihyperglycemic effects of combined plant extracts in experimental diabetes’, *Journal of Medicinal Plants Research*, 15(2), pp. 65–73
- Febrinda EA, Astawan M, Wresdiyati T, Yuliana TD. Kapasitas antioksidan dan

- inhibitor alfa glukosidase ekstrak umbi bawang. *J Teknol dan Ind Pangan.* 2013;24(2):161–7.
- Ferrali, M., Signorini, C., Caciotti, B., Sugherini, L., Ciccoli, L., Giachetti, D. (2017). Protection Against Oxidative Damage Of Erythrocyte Membranes By The Flavonoid Quercetin And Its Relation To Iron Chelating Activity. *FEBS Lett,* 416,123– 129.
- Gayatri, Permata, B. R., & Artini, K. S. 2023. Uji Aktivitas Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina (Peperomia Pellucida L. Kunth) Terhadap Mencit Putih Jantan (Mus Musculus) yang Diinduksi Aloksan. *Mitita,* 25-33.
- Hernani, Winarti C. Kandungan bahan aktif jahe dan pemanfaatannya dalam bidang kesehatan . Bogor: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian;2011. 125-42
- Herowati, R., Puradewa, L., Herdianty, J., & Widodo, G. P. (2020). Antidiabetic Activity of Okra Fruit (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) Extract and Fractions in Two Conditions of Diabetic Rats. *Indonesian J Pharm,* 31(1), 27-34
- Hadibrata E. Laporan hasil penelitian: Pengaruh pemberian ekstrak jahe merah terhadap kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Lampung: Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Lampung; 2021.
- Hidayati, S., Agustin, A. T., Sari, E. K., Sari, S. M., Destiawan, R. A., & Silvana, W. A. (2023). Phytochemical profiling and antidiabetic evaluation of *Peperomia pellucida* as a potential alpha-glucosidase inhibitor. *Biodiversitas,* 24(11), 5972–5978.
- Hruby, A. and Hu, F.B. (2015) ‘The Epidemiology of Obesity: A Big Picture’, *Pharmacoconomics,* 33(7), pp. 673–689.
- Huang, F., et al., 2019. Dietary ginger as a traditional therapy for blood sugar control in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore),* 98(13), e15054.
- IDF (International Diabetes Federation). 2019 IDF DIABETES ATLAS (9th ed.), International Diabetes federation
- Jiao W, Sang Y, Wang X, Wang S. Effects of 6-shogaol on glucose uptake and intestinal barrier integrity in Caco-2 cells. *Foods.* 2023;12(3):503.
- Kaempe, H.S., Suryanto, E. and Kawengian, S.E., 2019. Potensi Ekstrak Fenolik Buah Pisang Goroho (*Musa spp*) Terhadap Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Chem. Prog.* 6(1), pp. 6–9.
- Kemenkes BKPK. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka. Kementerian Kesehatan Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan; 2023.
- Maharlouei, N., Tabrizi, R., Lankarani, K.B., Rezaianzadeh, A., Akbari, M. and Kolahdooz, F. (2019) ‘The effects of ginger intake on weight loss and metabolic profiles among overweight and obese subjects: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials’, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* 59(11), pp. 1753–1766.
- Mansour, M.S., Ni, Y., Roberts, A.L., Kelleman, M., Roychoudhury, A. and St-Onge,

- M.P. (2017) ‘Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: A pilot study’, *Metabolism*, 66, pp. 18–24.
- Maryusman, T., Dien, C.D. and Mail, S.H., 2021. Uji Efektifitas Sinbiotik Kefir Tepung Pisang Batu Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Kadar Profil Lipid Tikus Model Sindrom Metabolik. *Media Gizi Indonesia*, 16(3), p. 296.
- Malekzadeh, J.M., Vatandoost, H. and Hadjiakhoondi, A. (2001) ‘Chemical composition and biological effects of red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*)’, *Journal of Ethnopharmacology*, 75(2–3), pp. 231–235.
- Novelli, E.L.B., Diniz, Y.S., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M.X., Rodrigues, H.G., Mani, F., Fernandes, A.A.H., Cicogna, A.C. and Novelli Filho, J.L.V.B., 2007. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), pp.111–119.
- Nugraheni, R., Pramono, A. & Widayastuti, E. (2022) ‘Herbal medicine as an adjunct therapy in type 2 diabetes mellitus: A systematic review’, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 22(1), pp. 1–12.
- Olubomehin, O.O., Oladele, J.O. & Oladele, O.T. (2020) ‘Hypoglycemic and antioxidant effects of Peperomia pellucida extracts in alloxan-induced diabetic rats’, *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(1), pp. 223–232
- Pairul, Piesta, Prima B, Susanti., Nasution, Syahrul H. Jahe (*Zingiber Officinale*) Sebagai Anti Ulserogenik. Medula. 2017;7(5):42–6.
- Parmenter BH, Bondonno NP, Ward NC, et al. High diversity of dietary flavonoid intake is associated with improved cardiometabolic health. *Nat Food*. 2024;6(1):34–42. doi:10.1038/s43016-025-01176-1.
- Permata, B.R. and Artini, K.S., 2023. Uji Aktivitas Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida l. Kunth*) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Mitita Jurnal Penelitian*, 1(3), pp.25-33.
- Pratiwi, A., Datau, W.A., Alamri, Y.B.A. and Kandowangko, N.Y., 2021. Peluang Pemanfaatan Tumbuhan *Peperomia pellucida (L.) Kunth* Sebagai Teh Herbal Antidiabetes. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 3(1), pp. 85–93
- Preciado-Ortiz, M.E., et al., 2025. Immunometabolic Effects of Ginger (*Zingiber officinale*): From Bench to Bedside. *Journal of Inflammation Research*, 18, pp.1–23.
- Rabbaniyyah, M.A., Dewi, Y.R., Al Hasanah, F., Fadhilah, S.H. and Aisyah, S.N., 2024. Potensi Antidiabetes Fraksi N-Heksana, Fraksi Metanol, dan Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) terhadap Penghambatan Enzim Alfa-Amylase. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 6(2), pp. 328–337.
- Rahmawati, F.C., Djamiyatun, K. and Suci, N., 2017. Pengaruh Yogurt Sinbiotik Pisang Terhadap Kadar Glukosa Dan Insulin Tikus Sindrom Metabolik. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 14(1), p. 10.
- Safithri M, Kurniawati A, Syaefudin. 2016. Formula of Piper cromatum, Cinnamon

- burmanii, and Zingiber officinale extracts as a functional beverage for diabetics. *Int Food Res J.* 23(3):1123–1130
- Saraswati, S.K., Rahmalingrum, F.D., Pashya, M.N.Z., Paramitha, N., Wulansari, A., Ristantya, A.R., Sinabutar, B.M., Pakpahan.V.E., and Nandini, N., 2021. Literature Review: Faktor Risiko Penyebab Obesitas. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 20(1), pp. 70–74.
- Sharma, S., et al., 2022. Revisiting the therapeutic potential of gingerols against metabolic disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1002552.
- Tappy, L. and Lê, K.A., 2010. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*, 90(1), pp.23–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>
- Tuan, C.T., et al., 2024. *Peperomia pellucida's ingredients, antioxidant properties and health benefits: A review*. *Journal of Food Quality and Hazards Control*, 11(3), pp.145–155
- Tremmel, M., Gerdtham, U.G., Nilsson, P.M. and Saha, S. (2017) ‘Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4), p. 435.
- Trivana, L., Nur, M. and Rosidah, S.C., 2023. Metabolisme Katekin Teh Hijau Dan Manfaat Kesehatan Terhadap Obesitas. *Warta BSIP Perkebunan*, 1(2), pp. 1–7
- Wangsaatmadyaja E, Dinie N, Yusrina R. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina (Peperomia pellucida (L.) Kunth) pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Ketogenik. *J Tanaman Obat Indonesia*. 2024;13(1):23–8.
- Wang, J., Ke, W., Bao, R., Hu, X. & Chen, F. (2019) ‘Beneficial effects of ginger on glucose and lipid metabolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials’, *Journal of Nutrition*, 149(11), pp. 1742–1755.
- Yuan, H., Ma, Q., Ye, L. and Piao, G. (2016) ‘The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products’, *Molecules*, 21(5), p. 559. doi:10.3390/molecules21050559
- Yuniarto A, Selifiana N. 2018. Aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase dari ekstrak rimpang bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) secara in vitro. *Media Pharm Indones*. 2(1):22–25
- Yusni, Y. and Yusuf, H., 2022. *A close positive association between obesity and blood pressure in rats*. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 16(1), pp. 29–33.
- Zhang Z, Liao X, Chen H, et al. Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2061. doi:10.3390/ijms20092061
- Zhao Y, Wang QY, Zeng L, Wang JJ, Liu Z, Fan GQ, Li JJ, Cai JP. Effects of ginger extract reduce type 2 diabetes in rats through oxidative stress inhibition. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):2155.
- Zhao, Y., Wang, Q.Y., Zeng, L.T., Wang, J.J., Liu, Z., Fan, G.Q., Li, J. and Cai, J.P., 2022. *Long-term high-fat high-fructose diet induces type 2 diabetes in rats*

- through oxidative stress. *Nutrients*, 14(11), p.2181.
- Zhao, S., Mugabo, Y., Ballentine, S., Attane, C. and Joly, E., 2023. High-fat high-fructose diet-induced obesity and insulin resistance: mechanisms and perspectives. *Nutrients*, 15(5), p.1182. <https://doi.org/10.3390/nu15051182>
- Saraswati, D., Widayastuti, D.A. and Nugraheni, S.A. (2021) ‘Obesitas sebagai faktor risiko penyakit degeneratif’, *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 18(2), pp. 75–84.
- World Health Organization (2021) *Obesity and overweight. WHO Fact Sheet*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>