

Analisis Komputasional Longitudinal Respons Glukosa Darah Terhadap Kombucha (*Camellia Sinensis*) Kombinasi Jahe (*Zingiber Officinale*) Pada Mencit Diinduksi Aloksan Menggunakan Generalized Estimating Equations

Computational Longitudinal Analysis of Blood Glucose Response to Kombucha Ginger Combination in Alloxan-Induced Mice Using Generalized Estimating Equations

Hario Tamtomo Sinaga^{1*}, Beny Irawan², Nur Ulina M. Br Turnip³, Novandi Purba⁴, Dzakwan Hanif Alqodry⁵

¹Program Studi Kesehatan Masyarakat Program Sarjana, Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Indonesia.

²Program Studi Keperawatan Program Sarjana, Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Deli Serdang, Indonesia.

^{3,4,5}Program Studi Farmasi Program Sarjana, Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Deli Serdang, Indonesia.
Email: hariatamtomosinaga@medistra.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes melitus ditandai oleh hiperglikemia dan membutuhkan pengembangan pendekatan pendukung yang efektif. Kombucha dan jahe mengandung komponen bioaktif yang berpotensi memengaruhi metabolisme glukosa. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan menganalisis respons glukosa darah secara longitudinal setelah pemberian kombucha (*Camellia sinensis*) kombinasi jahe (*Zingiber officinale*) pada mencit yang diinduksi aloksan dengan pendekatan komputasional. **Metodologi:** Data berasal dari 25 mencit jantan yang dibagi menjadi lima kelompok: Na-CMC 0,5%, metformin 65 mg/kgBB, serta kombucha-jahe 2%, 5%, dan 7%. Kadar glukosa setelah induksi, hari ke-7, dan hari ke-14 direstrukturisasi ke format longitudinal dan dianalisis menggunakan *Generalized Estimating Equations* (GEE) Gaussian dengan link identitas dan korelasi *exchangeable*. **Hasil dan Pembahasan:** Model menunjukkan efek waktu yang bermakna (Wald $\chi^2=94,04$; $p<0,001$) interaksi antara kelompok dan waktu yang bermakna (Wald $\chi^2=106,74$; $p<0,001$). Penurunan rerata pasca-induksi hingga hari ke-14 adalah 49,0 mg/dL pada Na-CMC, 100,6 mg/dL pada metformin, 20,6 mg/dL pada 2%, 55,6 mg/dL pada 5%, dan 60,0 mg/dL pada 7%. Konsentrasi 7% menunjukkan respons deskriptif terbesar di antara kelompok kombucha-jahe, namun masih lebih rendah daripada metformin. **Kesimpulan:** Pendekatan GEE memberikan analisis yang sesuai untuk pengukuran berulang dan memperlihatkan perbedaan pola respons antar kelompok dan waktu.

Kata kunci: Aloksan; Analisis Longitudinal; GEE; Jahe; Kombucha; Glukosa Darah.

Abstract

Background: Diabetes mellitus is characterized by hyperglycemia and requires effective supportive approaches. Kombucha and ginger contain bioactive components that may affect glucose metabolism. **Objective:** This study aimed to analyze longitudinal blood glucose responses after administration of kombucha (*Camellia sinensis*) combined with ginger (*Zingiber officinale*) in alloxan-induced mice using a computational approach. **Methodology:** Data were obtained from 25 male mice allocated to five groups: 0.5% Na-CMC, metformin 65 mg/kgBW, and kombucha-ginger at 2%, 5%, and 7%. Post-induction, day-7, and day-14 glucose values were reshaped into longitudinal format and analyzed using Gaussian Generalized Estimating Equations (GEE) with an identity link and exchangeable working correlation. **Results and Discussion:** The model shows a significant time effect (Wald $\chi^2=94.04$; $p<0.001$) and a significant group $\times$ time interaction (Wald $\chi^2=106.74$; $p<0.001$). Mean reductions from post-induction to day 14 are 49.0 mg/dL for Na-CMC, 100.6 mg/dL for metformin, 20.6 mg/dL for 2%, 55.6 mg/dL for 5%, and 60.0 mg/dL for 7%. The 7% concentration shows the largest descriptive response among kombucha-ginger groups but remains smaller than metformin. **Conclusion:** GEE provides an appropriate framework for repeated measurements and demonstrates distinct longitudinal response patterns among treatment groups.

Keywords: alloxan; blood glucose; GEE; ginger; kombucha; longitudinal analysis.

*Corresponding author: Hario Tamtomo Sinaga, Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Deli Serdang, Indonesia

E-mail : hariatamtomosinaga@medistra.ac.id

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.4067

Received : October 09, 2026, Accepted: October 27, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Hario Tamtomo Sinaga (s). Creative Commons License. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi tersebut berkaitan dengan perubahan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein serta meningkatkan risiko komplikasi apabila tidak dikendalikan [5,6,12]. Penggunaan terapi farmakologis tetap menjadi bagian penting pengelolaan diabetes, namun pengembangan bahan alam sebagai terapi pendukung terus dipelajari.

Kombucha adalah minuman fermentasi teh manis oleh kultur simbiotik bakteri dan ragi (SCOBY). Fermentasi menghasilkan asam organik dan memodifikasi kandungan fenolik serta komponen bioaktif teh [1-3,11,13,14,21]. Teh hijau (*Camellia sinensis*) sendiri mengandung polifenol, flavonoid, dan komponen lain yang berhubungan dengan aktivitas antioksidan serta pengaturan metabolisme [15,18,20].

Jahe (*Zingiber officinale*) mengandung gingerol, shogaol, zingeron, dan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi [4,17]. Flavonoid dan senyawa fenolik juga dikaji sebagai komponen yang dapat berkontribusi pada aktivitas antidiabetes melalui beberapa jalur biologis [8,16]. Studi eksperimental pada kombucha, jahe, dan formulasi herbal terkait telah menunjukkan potensi antihiperglikemia pada model hewan, meskipun komposisi bahan dan desain perlakuan berbeda [7,9,10,19].

Penelitian asal mengukur kadar glukosa berulang pada mencit yang sama setelah induksi, hari ke-7, dan hari ke-14. Analisis per waktu menggunakan One-Way ANOVA belum secara langsung memodelkan korelasi antar-pengukuran pada individu yang sama. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan melakukan re-analisis komputasional longitudinal menggunakan *Generalized Estimating Equations* (GEE), menghitung perubahan individual, melakukan analisis sensitivitas, dan memvisualisasikan pola respons glukosa antar-kelompok.

2. METODE

2.1 Bahan

Bahan penelitian meliputi teh *Camellia sinensis*, rimpang jahe (*Zingiber officinale*), gula pasir sebagai substrat fermentasi, SCOBY sebagai starter, metformin 500 mg sebagai kontrol positif, Na-CMC 0,5% sebagai kontrol negatif, aloksan sebagai penginduksi hiperglikemia, akuades, serta 25 mencit putih jantan (*Mus musculus*) sehat dengan berat 20–30 g. Kombucha difermentasi selama 14 hari pada suhu ruang dan dibuat dalam variasi konsentrasi jahe 2%, 5%, dan 7%.

2.2 Alat

Alat utama yang menentukan hasil penelitian adalah glukometer dan strip glukosa darah AutoCheck untuk pengukuran kadar glukosa, timbangan digital untuk penimbangan hewan dan bahan, sonde oral untuk pemberian sediaan, spuit injeksi untuk induksi aloksan, serta perangkat komputer untuk analisis. Pengolahan data dilakukan menggunakan Python 3.13.5, pandas 2.2.3, statsmodels 0.14.4, NumPy, dan Matplotlib.

2.3 Prosedur

Mencit diadaptasikan selama tujuh hari dan dipuasakan sekitar delapan jam sebelum pengukuran. Diabetes eksperimental diinduksi dengan aloksan intraperitoneal 150 mg/kgBB (sekitar 3 mg/20 gBB). Tiga hari setelah induksi, kadar glukosa diperiksa kembali. Protokol penelitian asal menetapkan kadar glukosa ≥ 200 mg/dL sebagai kriteria hiperglikemia untuk dilanjutkan ke tahap perlakuan. Mencit dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing lima ekor: Na-CMC 0,5%, metformin 65 mg/kgBB, kombucha-jahe 2%, 5%, dan 7%. Sediaan diberikan secara oral selama 14 hari dan kadar glukosa diukur pada hari ke-7 dan hari ke-14.

2.4 Analisis komputasional

Data individual direstrukturisasi dari format wide menjadi format long sehingga setiap baris merepresentasikan satu pengukuran pada satu mencit dan waktu tertentu. Tahapan komputasi meliputi pemeriksaan kelengkapan dan konsistensi, pembentukan identitas unik mencit, transformasi waktu pengamatan menjadi kategori, perhitungan perubahan kadar glukosa dan persentase penurunan, pemodelan longitudinal, analisis sensitivitas, serta visualisasi.

$$\Delta G14 = G_{\text{pasca-induksi}} - G_{\text{hari-14}} \quad (1)$$

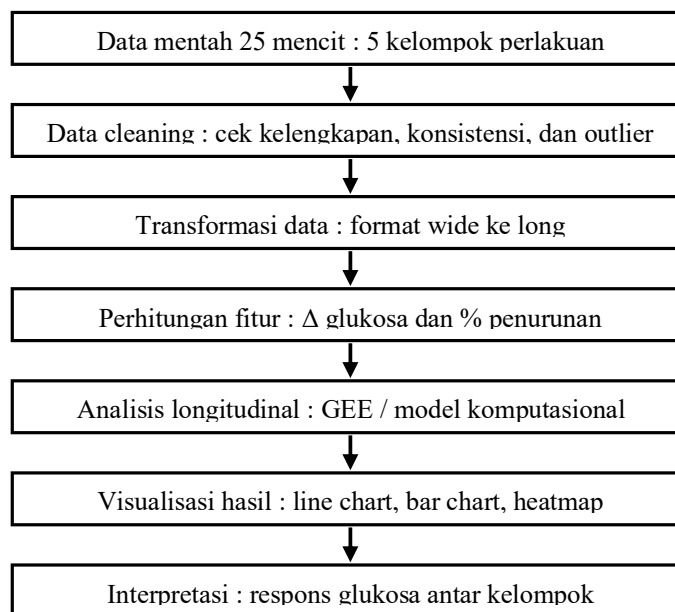
Rumus. (1). Perhitungan perubahan kadar glukosa hingga hari ke-14

$$\text{Penurunan (\%)} = [(G_{\text{pasca-induksi}} - G_{\text{hari-14}}) / G_{\text{pasca-induksi}}] \times 100 \quad (2)$$

Rumus. (2). Perhitungan persentase penurunan kadar glukosa

Model utama menggunakan GEE Gaussian dengan fungsi link identitas, struktur korelasi kerja exchangeable, robust standard error, dan identitas mencit sebagai cluster. Efek tetap meliputi kelompok, waktu, serta interaksi kelompok×waktu. Signifikansi efek global dinilai dengan uji Wald pada $\alpha=0,05$. Sebagai pembandingan terhadap analisis asal, dilakukan One-Way ANOVA dan Tukey HSD pada hari ke-7 dan hari ke-14. Analisis sensitivitas dilakukan dengan mengeluarkan satu pengamatan pasca-induksi 119 mg/dL pada kelompok 2% karena tidak konsisten dengan kriteria hiperglikemia protokol.

Alur Penelitian dan Analisis Komputasional



Gambar 1. Alur penelitian dan analisis komputasional data kadar glukosa darah.

3. HASIL

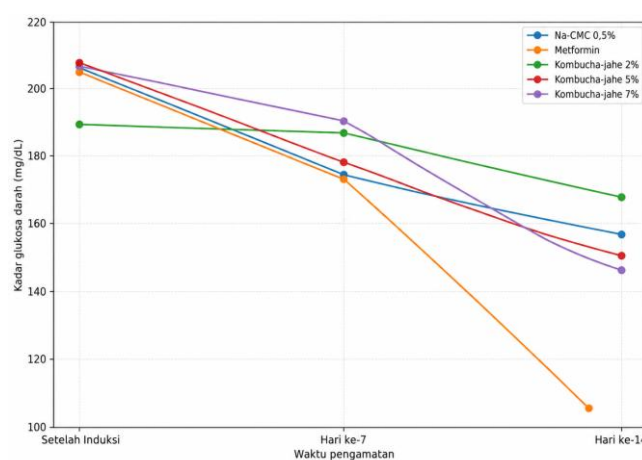
Sebanyak 25 mencit memiliki data kadar glukosa pasca-induksi, hari ke-7, dan hari ke-14. Ringkasan kadar glukosa dan perubahan hingga hari ke-14 ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan kadar glukosa darah dan perubahan hingga hari ke-14

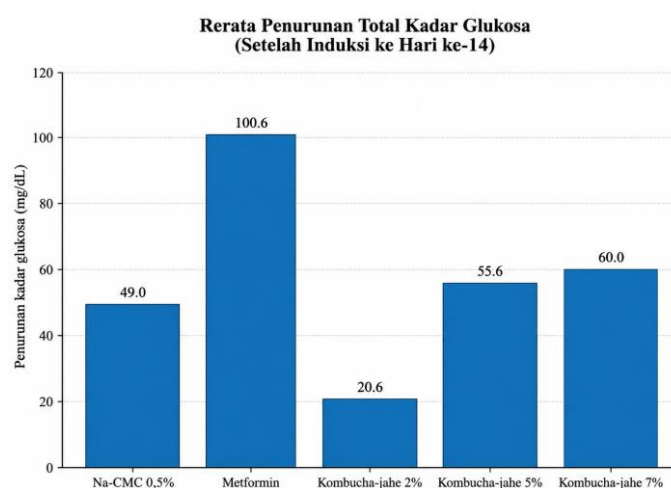
Kelompok	n	Pasca-induksi (mg/dL)	Hari ke-7 (mg/dL)	Hari ke-14 (mg/dL)	Δ Induksi-H14 (mg/dL)	Penurunan (%)
Na-CMC 0,5%	5	206,2 ± 5,8	174,6 ± 11,6	157,2 ± 12,3	49,0 ± 13,7	23,7 ± 6,4
Metformin 65 mg/kgBB	5	205,0 ± 3,3	173,6 ± 14,2	104,4 ± 19,6	100,6 ± 19,8	49,1 ± 9,5
Kombucha- jahe 2%	5	189,0 ± 39,2	186,6 ± 4,8	168,4 ± 12,0	20,6 ± 15,4	5,8 ± 3,1
Kombucha- jahe 5%	5	206,4 ± 3,4	178,2 ± 1,5	150,8 ± 5,0	55,6 ± 7,3	26,9 ± 3,2
Kombucha- jahe 7%	5	205,6 ± 3,8	190,0 ± 3,5	145,6 ± 3,8	60,0 ± 5,8	29,2 ± 2,4

Data disajikan sebagai rerata ± simpangan baku. Δ positif menunjukkan penurunan kadar glukosa dari pasca-induksi hingga hari ke-14.

Secara deskriptif, semua kelompok mengalami perubahan kadar glukosa sepanjang pengamatan, tetapi besar dan bentuk penurunannya berbeda. Metformin menunjukkan penurunan paling tajam hingga hari ke-14. Di antara kelompok kombucha-jahe, konsentrasi 7% memperlihatkan rerata hari ke-14 terendah dan penurunan absolut terbesar.



Gambar 2. Tren rerata kadar glukosa darah setelah induksi, hari ke-7, dan hari ke-14 pada lima kelompok perlakuan.



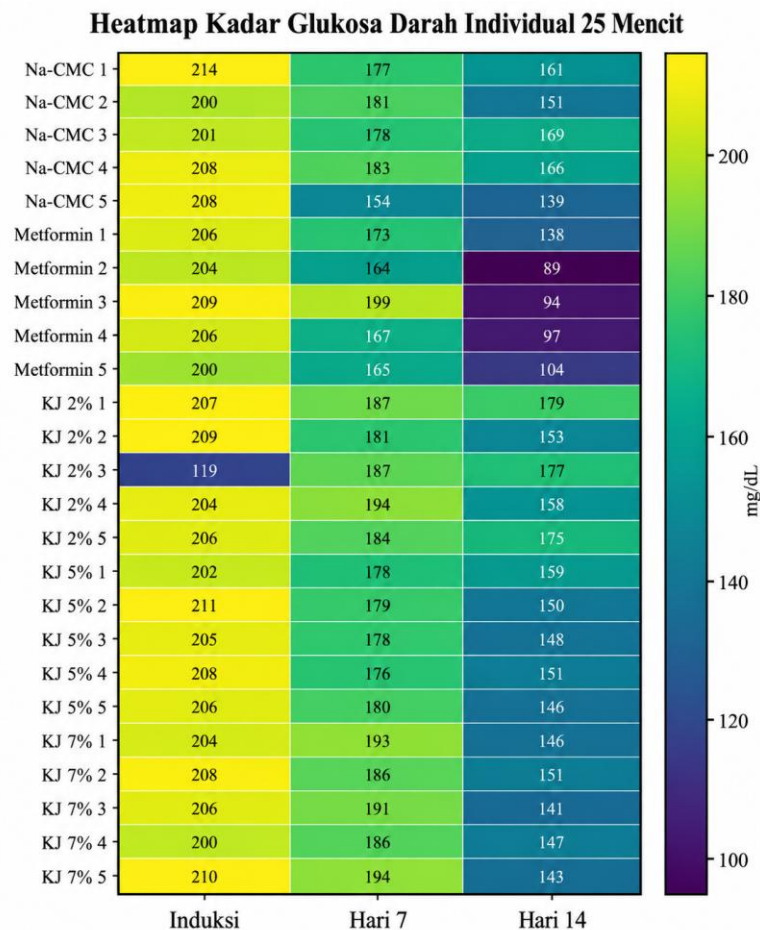
Gambar 3. Rerata penurunan total kadar glukosa darah dari pasca-induksi hingga hari ke-14 pada setiap kelompok.

Model GEE menunjukkan efek waktu yang bermakna dan interaksi kelompok×waktu yang bermakna, sedangkan efek utama kelompok pada titik pasca-induksi tidak bermakna (Tabel 2). Hasil tersebut menunjukkan bahwa pola perubahan kadar glukosa berbeda antar-kelompok sepanjang waktu.

Tabel 2. Uji Wald efek global pada model GEE

Efek	Wald χ^2	df	p
Kelompok	1,74	4	0,784
Waktu	94,04	2	<0,001
Kelompok × waktu	106,74	8	<0,001

Model: Gaussian identity GEE; struktur korelasi exchangeable; robust standard error; cluster = identitas mencit.



Gambar 4. Heatmap kadar glukosa darah individual 25 mencit pada tiga waktu pengamatan. KJ = kombucha-jahe.

Heatmap memperlihatkan heterogenitas respons individual dan menonjolkan satu nilai pasca-induksi 119 mg/dL pada kelompok 2%. Analisis sensitivitas tanpa mencit tersebut tetap menunjukkan efek waktu ($p < 0,001$) dan interaksi kelompok $\times$ waktu (Wald $\chi^2=108,96$; $df=8$; $p < 0,001$). One-Way ANOVA sebagai analisis sekunder menunjukkan perbedaan antar-kelompok pada hari ke-7 ($F=3,429$; $p=0,027$) dan hari ke-14 ($F=20,767$; $p < 0,001$). Pada Tukey HSD, tidak terdapat pasangan berbeda bermakna pada hari ke-7; pada hari ke-14, metformin lebih rendah daripada seluruh kelompok lainnya dan kelompok 7% lebih rendah daripada kelompok 2%.

4. PEMBAHASAN

Analisis longitudinal menunjukkan bahwa kadar glukosa berubah bermakna dari pasca-induksi hingga hari ke-14 dan pola perubahan tersebut berbeda menurut kelompok. Pemodelan GEE memanfaatkan korelasi pengukuran yang berasal dari mencit yang sama sehingga memberikan informasi tambahan dibandingkan pengujian antarkelompok yang dilakukan secara terpisah pada setiap waktu.

Metformin menghasilkan penurunan rerata terbesar, yaitu 100,6 mg/dL. Di antara perlakuan kombucha-jahe, konsentrasi 7% menunjukkan penurunan deskriptif terbesar sebesar 60,0 mg/dL, diikuti konsentrasi 5% sebesar 55,6 mg/dL. Arah respons tersebut secara biologis konsisten dengan keberadaan metabolit hasil fermentasi kombucha dan senyawa aktif jahe. Kombucha diketahui mengandung asam organik, polifenol, serta komponen hasil fermentasi yang dapat memengaruhi aktivitas antioksidan dan metabolisme [1-3,11,13,14,21]. Jahe mengandung gingerol, shogaol, dan komponen fenolik lain yang mempunyai aktivitas antioksidan dan antiinflamasi [4,17], sedangkan flavonoid telah banyak dikaji terkait aktivitas antidiabetes [8,16].

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian eksperimental yang melaporkan aktivitas antihiperглиkemia kombucha dan formulasi herbal terkait pada hewan uji. Xu et al. melaporkan penurunan hiperglikemia pada model diabetes mencit yang dikaitkan dengan regulasi mikrobiota dan metabolit [9]. Kombucha berbahan herbal lain juga menunjukkan aktivitas antihiperглиkemia pada mencit yang diinduksi aloksan [7,19], sedangkan ekstrak jahe merah telah diuji pada model tikus yang diinduksi aloksan [10]. Kandungan teh hijau dan karakteristik fitokimianya turut mendukung potensi formulasi kombucha berbasis *Camellia sinensis* [15,18,20].

Meskipun konsentrasi 7% memberikan respons terbaik di antara dosis kombucha-jahe, hasil ini tidak menunjukkan kesetaraan dengan metformin. Kadar glukosa hari ke-14 pada kelompok 7% masih lebih tinggi dan Tukey HSD menunjukkan perbedaan bermakna terhadap metformin. Oleh karena itu, interpretasi yang lebih tepat adalah konsentrasi 7% memiliki respons terbesar di antara formulasi uji, bukan setara dengan kontrol positif.

Keterbatasan penelitian meliputi ukuran sampel kecil ($n=5$ per kelompok), satu nilai pasca-induksi 119 mg/dL yang tidak konsisten dengan kriteria protokol, tidak tersedianya kelompok kombucha tanpa jahe dan jahe tanpa kombucha, serta tidak adanya pengukuran kuantitatif senyawa aktif atau biomarker insulin. Analisis sensitivitas menunjukkan bahwa temuan utama tetap stabil setelah nilai tersebut dikeluarkan, tetapi verifikasi terhadap data primer tetap diperlukan sebelum submission.

5. KESIMPULAN

Analisis komputasional longitudinal menunjukkan perubahan kadar glukosa yang bermakna sepanjang waktu dengan pola respons yang berbeda antar-kelompok. Konsentrasi kombucha-jahe 7% memberikan penurunan deskriptif terbesar di antara konsentrasi uji, tetapi efeknya masih lebih kecil dibandingkan metformin. Penggunaan GEE sesuai untuk data pengukuran berulang dan memperkuat interpretasi tren longitudinal. Penelitian selanjutnya perlu menggunakan ukuran sampel lebih besar, kelompok bahan tunggal, validasi data pasca-induksi, dan pengukuran kuantitatif komponen aktif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam dan laboratorium terkait atas dukungan fasilitas penelitian. Kontribusi penulis bidang komputer difokuskan pada kurasi data, pemodelan longitudinal, analisis sensitivitas, dan visualisasi komputasional.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Jakubczyk K, Kałduńska J, Kochman J, Janda K. Chemical profile and antioxidant activity of the kombucha beverage derived from white, green, black and red tea. *Antioxidants*. 2020;9(5). doi:10.3390/antiox9050447.
- [2] Coelho RMD, Almeida AL, do Amaral RQG, da Mota RN, de Sousa PHM. Kombucha. *Int J Gastronomy Food Sci*. 2020;22:100272.
- [3] Antolak H, Piechota D, Kucharska A. Kombucha tea—A double power of bioactive compounds from tea and symbiotic culture of bacteria and yeasts (SCOBY). *Antioxidants*. 2021;10(10):1541.
- [4] Sari D, et al. Kandungan zat gizi, fitokimia, dan aktivitas farmakologis pada jahe (*Zingiber officinale* Rosc.): a review. *Tropical Bioscience: Journal of Biological Science*. 2021.
- [5] Westman EC. Type 2 diabetes mellitus: a pathophysiologic perspective. *Front Nutr*. 2021;8. doi:10.3389/fnut.2021.707371.
- [6] Azizah SA, Novrianti I. Pharmacotherapy of diabetic mellitus: a review. *Journal of Pharmacy and Science*. 2022;5(2):80-91.
- [7] Rabima R, Shintawati Z. Uji aktivitas antioksidan dan antidiabetik dari kombucha akar alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv.). *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*. 2022;7(2):68-76.
- [8] Shamsudin NF, et al. Flavonoids as antidiabetic and anti-inflammatory agents: a review on structural activity relationship-based studies and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12605. doi:10.3390/ijms232012605.
- [9] Xu S, et al. Kombucha reduces hyperglycemia in type 2 diabetes of mice by regulating gut microbiota and its metabolites. *Foods*. 2022;11(5). doi:10.3390/foods11050754.
- [10] Cahyaning N, Sayekti N, Fadhilah A. Antidiabetic activity test of n-hexane extract of red ginger (*Zingiber officinale* var *rubrum*) in alloxan-induced Wistar rats. *Usadha: Journal of Pharmacy*. 2023;2(1).
- [11] Ojo AO, de Smidt O. Microbial composition, bioactive compounds, potential benefits and risks associated with kombucha: a concise review. *Fermentation*. 2023;9(5):472. doi:10.3390/fermentation9050472.

- [12] Susilawati E, et al. Self management dan perubahan kadar glukosa darah pada penderita diabetes mellitus di wilayah Tangerang tahun 2021. *Jurnal Kesehatan*. 2023;14(1):1-9. doi:10.38165/jk.v14i1.358.
- [13] Agustin RD, Giriwono PE, Prangdimurti E. Variasi lama waktu fermentasi terhadap karakteristik kimia teh kombucha: meta-analisis. *Agrointek*. 2024;18(3):538-551. doi:10.21107/agrointek.v18i3.19200.
- [14] de Santana Khan S, et al. Accumulation of 5-methyltetrahydrofolate and other bioactive compounds in the course of fermentation of green tea (*Camellia sinensis*) kombucha. *Heliyon*. 2024;10(13). doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32809.
- [15] Kang S, et al. Characteristic of phenotype, amino acids and volatile compounds for fresh tea leaves of Korean tea cultivars (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze). *Applied Biological Chemistry*. 2024;67(1). doi:10.1186/s13765-024-00919-1.
- [16] Nihan YA, et al. Review artikel: tinjauan aktivitas inhibitor alfa-glukosidase dari tanaman obat Indonesia sebagai obat antidiabetes. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*. 2024;6(2):160-164. doi:10.29313/jiks.v6i2.13759.
- [17] Nur Ahnafani M, et al. Jahe (*Zingiber officinale*): tinjauan fitokimia, farmakologi, dan toksikologi. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 2024.
- [18] Sandhori FJ, et al. Skrining fitokimia daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dan biji lada hitam (*Piper nigrum* L.). *Jurnal Medicare*. 2025;4(3):438-443. doi:10.62354/jurnalmedicare.v4i3.233.
- [19] Sazali A, Yusuf AI, Maritsa HU, et al. Aktivitas antihiperglikemia kombucang (kombucha kayu secang [*Caesalpinia sappan* L.]) terhadap mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan. *Berita Biologi*. 2025;24(1):85-94. doi:10.55981/berita_biologi.2025.8963.
- [20] Siswanti H, Meilani PW. Pengaruh pemberian teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap kadar gula darah. *Journal of Nursing Science Research*. 2025;2(2):99-106.
- [21] Tandhanskul A, et al. Kombucha as a sustainable source of metabiotics: potential, applications, and future perspectives. *Beverages*. 2025;11(6):173. doi:10.3390/beverages11060173.