

***THE POTENTIAL OF HERBAL PLANT EXTRACTS AS A
COMPLEMENTARY THERAPY IN DIABETES MELLITUS:
A LITERATURE REVIEW***

**POTENSI EKSTRAK TANAMAN HERBAL SEBAGAI TERAPI
KOMPLEMENTER PADA DIABETES MELLITUS:
STUDI LITERATUR**

**Shafira Audy Prameswari¹, Meidy Pratiwi¹, Firda Rahmania¹, Muhammad Riski
Fatah¹, Elisa Fitria Ningsih¹, Krisna Maulana¹, Ghina Eka Nur Khaerunnisa¹,
Afifah Afifah^{2*}**

¹*Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,*

²*Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,*

*Jl. Dr. Gumbreg No.1, Kelurahan Mersi, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas,
Jawa Tengah, Indonesia*

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is still a serious health problem that needs attention in Indonesia. Management of this disease can be done with conventional therapy that has been commonly practiced. However, advances in DM treatment approaches have side effects such as hypoglycemic coma, liver disorders, and kidney disorders. The way to overcome this is by combining medicinal plants and conventional therapy. However, the lack of scientific research or testing that illustrates the effectiveness of herbal plants is still a problem in the use of herbal plants. This literature study provides a scientific overview of the effectiveness of herbal extracts as complementary therapy for DM. The literature search was conducted through online data sites PubMed, Science Direct, Research Gate, and Google Scholar using the keywords (Antidiabetic) AND (Herbs) from 2013 to 2023. From the search results, 13 articles were obtained that met the eligibility criteria. Based on tests conducted in each article obtained, all herbal extracts studied have anti-diabetic properties that can reduce blood glucose levels depending on the dose given. This finding suggests that herbal extracts can be utilized as complementary therapy for people suffering from DM.

Keywords: *Antidiabetes, herbal plants, complementary therapy*

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) masih menjadi masalah kesehatan serius yang perlu diperhatikan penanganannya di Indonesia. Penanganan penyakit ini bisa dilakukan dengan terapi konvensional yang sudah umum dilakukan. Namun kemajuan pendekatan pengobatan DM memiliki efek samping seperti koma hipoglikemik, gangguan hati, serta gangguan ginjal. Cara yang bisa ditempuh untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan menggabungkan tanaman obat dan terapi konvensional. Namun, kurangnya penelitian atau pengujian ilmiah yang menggambarkan efektivitas tanaman herbal masih menjadi masalah dalam penggunaan tanaman herbal. Studi literatur ini memberikan gambaran ilmiah mengenai efektivitas ekstrak tanaman herbal sebagai terapi komplementer DM. Pencarian literatur dilakukan melalui situs data online *PubMed*, *Science Direct*, *Research Gate*, dan *Google Scholar* dengan penggunaan kata kunci berupa (*Antidiabetic*) AND (*Herbs*) dari tahun 2013 hingga 2023. Dari hasil pencarian, didapatkan artikel berjumlah 13 yang sudah memenuhi kriteria kelayakan. Berdasarkan uji yang dilakukan di setiap artikel yang didapat, semua ekstrak tanaman herbal yang diteliti memiliki sifat anti-diabetes yang mampu menurunkan kadar glukosa darah bergantung dosis yang diberikan. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak tanaman herbal dapat dimanfaatkan sebagai terapi komplementer untuk orang yang menderita DM.

Kata kunci: Anti-diabetes, diabetes mellitus, ekstrak, herbal

Penulis korespondensi:

Afifah Afifah

Dapertemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jendral Soedirman

Jl. Dr. Gumbreg No. 1, Mersi, Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah

afifah@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu dari sekelompok kondisi metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan dengan efektif, pankreas tidak menghasilkan cukup insulin, atau kombinasi keduanya (Perkeni, 2021). Diabetes menjadi salah satu tantangan kesehatan yang diprioritaskan di Indonesia. Menurut survei *Federasi Diabetes Internasional* (IDF) tahun 2021, ada 537 juta orang dewasa di seluruh dunia yang menderita diabetes, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta orang pada tahun 2030 (IDF, 2021). Selain itu, temuan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes di Indonesia meningkat dari 6,9% menjadi 8,5% (Balitbangkes, 2013; Balitbangkes, 2019). Secara global, peningkatan kadar gula darah menyebabkan 3,7 juta kematian pada tahun 2012, dengan 1,5 juta atau 40,5% di antaranya disebabkan oleh *diabetes melitus* (WHO, 2016).

Selama beberapa dekade terakhir, telah terjadi kemajuan dalam pendekatan pengobatan untuk diabetes melitus (DM). Terlepas dari kemajuan ini, obat anti-diabetes memiliki efek samping yang signifikan, seperti koma hipoglikemik, serta gangguan hati dan ginjal. *World Health Organization* (WHO) menganjurkan penggabungan tanaman obat ke dalam bahan makanan sebagai cara untuk mengatasi DM. Di negara-negara berkembang, setidaknya empat

miliar orang memanfaatkan tanaman herbal untuk mengelola kondisi metabolik seperti *diabetes melitus* (Yedjou *et al.*, 2023). Berdasarkan Riskesdas, sekitar 59,12% penduduk Indonesia masih mengonsumsi tanaman herbal sebagai obat (Balitbangkes, 2019). Tanaman herbal memiliki peran krusial dalam pengobatan diabetes melitus karena dikenal memiliki sifat anti-diabetes yang kuat tanpa efek samping berbahaya. Tanaman ini adalah sumber yang sangat baik dari senyawa anti-diabetes seperti *flavonoid*, *alkaloid*, *fenolik*, dan *tanin*. Senyawa-senyawa ini memiliki potensi untuk meningkatkan efisiensi jaringan pankreas dengan merangsang sekresi insulin atau dengan mengurangi jumlah glukosa yang diserap usus (Jacob & Narendhirakannan, 2019). Selain itu, pengobatan tradisional menggunakan tanaman herbal juga memiliki beberapa keuntungan lain yang ditawarkan seperti efektivitas dalam merawat penyakit kronis, biaya yang lebih murah, ketersediaan yang lebih banyak, dan penerimaan budaya yang lebih baik (Utomo *et al.*, 2022).

Bentuk sediaan obat herbal bermacam-macam, salah satunya adalah bentuk ekstrak. Ekstrak herbal, yang terdiri dari ramuan alami, buah-buahan, dan ekstrak tanaman, menawarkan pengobatan yang efektif untuk berbagai penyakit dengan efek samping yang minimal, yang membedakannya dengan obat-obatan kimia sintetis, yang sering kali memiliki efek samping. Selain itu, ekstrak herbal dinilai hemat biaya, ramah lingkungan, dan dapat diakses tanpa resep dokter, berbeda dengan obat-obatan *allopathic* yang diproduksi secara kimiawi dan memerlukan resep dokter untuk membelinya (Verma *et al.*, 2018).

Salah satu masalah yang terkait dengan penggunaan tanaman herbal sebagai obat adalah kurangnya penelitian dan pengujian ilmiah yang dilakukan untuk mengetahui seberapa efektif tanaman tersebut (Prisdiany *et al.*, 2021). Tujuan dari penulisan studi literatur ini adalah untuk memaparkan dan menelaah penggunaan dan manfaat tanaman herbal untuk diabetes yang berasal dari penelitian dan studi retrospektif. Diharapkan studi literatur ini dapat memberikan gambaran ilmiah mengenai efektivitas ekstrak tanaman herbal sebagai terapi komplementer untuk *diabetes melitus*.

METODE PENELITIAN

Penulisan *Literature Review*

Penulisan *Literature Review* ini didasarkan atas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *guideline* yang meliputi *population*, *intervention*, *comparators*, dan *outcome* (PICO) sebagai berikut:

<i>Population</i> (P)	: Subjek dengan diabetes mellitus
<i>Interventions</i> (I)	: Pemberian ekstrak tanaman herbal
<i>Comparators</i> (C)	: Terdapat pembandingan berupa obat konvensional diabetes mellitus
<i>Outcome</i> (O)	: Penurunan kadar glukosa darah

Kriteria Kelayakan

Kriteria inklusi artikel meliputi artikel berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia dengan waktu publikasi dari tahun 2013-2023. Artikel yang digunakan merupakan artikel *full-text* dan mempunyai judul serta isi yang sesuai dengan tujuan penelitian. *Study design* yang digunakan dalam artikel yang akan di-review adalah *experimental study*. Kriteria inklusi tersebut bertujuan untuk kemutakhiran hasil riset dan keterbaruan pengambilan *database*. Kriteria eksklusi terdiri dari artikel yang sama (*duplicate articles*) dan artikel yang memiliki struktur tidak lengkap.

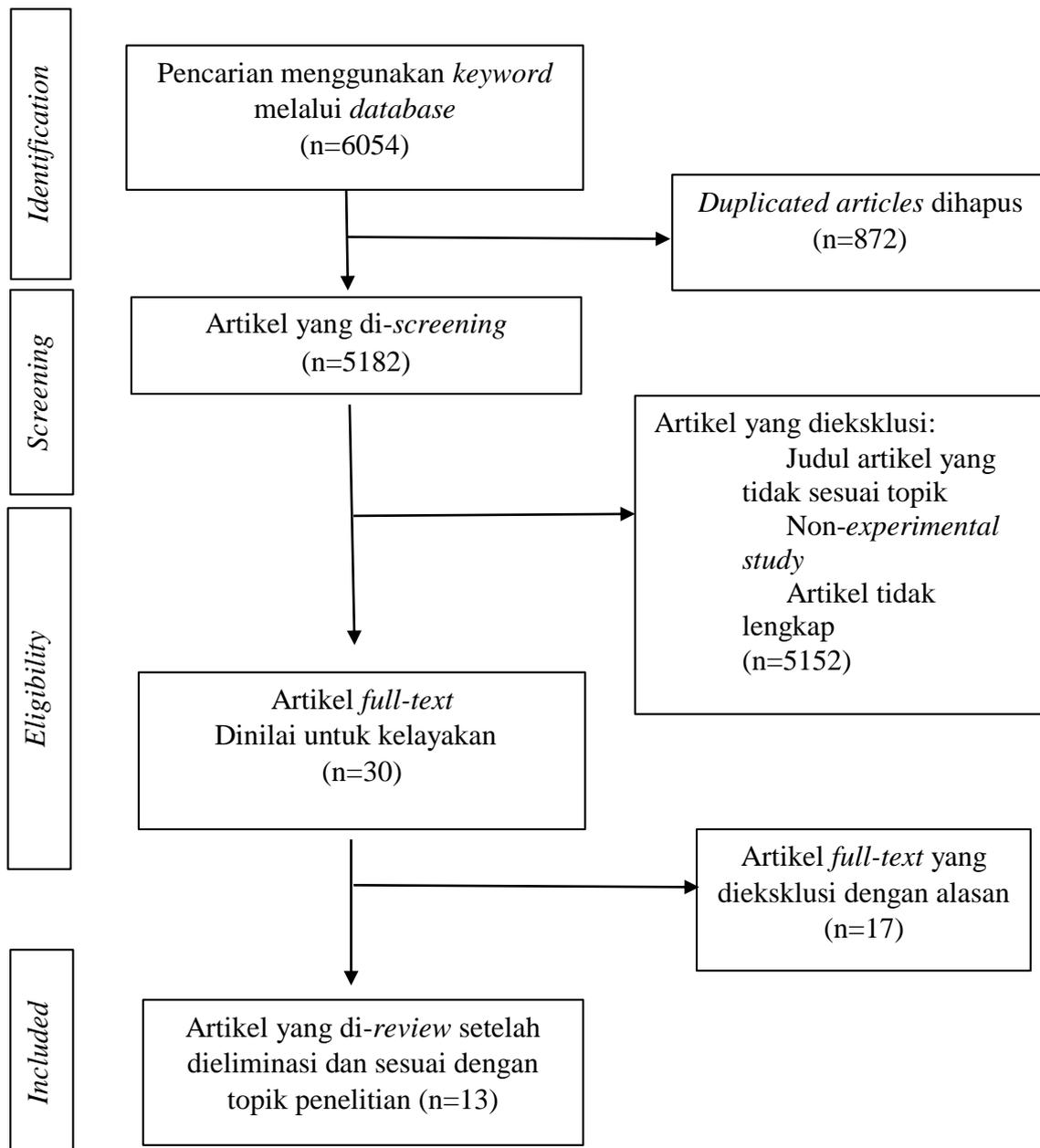
Strategi Pencarian

Pencarian artikel secara komprehensif dilakukan pada Desember 2023 di berbagai *online database*, yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, *Research Gate* dan *Google Scholar*. Strategi

pencarian menggunakan *keyword* dan *boolean operator* (AND, OR NOT or AND NOT) yang digunakan untuk memperluas atau membuat pencarian lebih spesifik, sehingga mempermudah dalam penentuan artikel yang digunakan. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian studi literatur ini adalah (*Antidiabetic*) AND (*Herbs*).

Alur Penulisan

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui *database Pubmed, Science Direct, Research Gate, dan Google Scholar* didapatkan artikel (998 artikel dari *Google Scholar*, 395 artikel dari *Pubmed*, 3914 artikel dari *Research Gate*, dan 747 artikel dari *Science Direct*). Pencarian literatur menggunakan kata kunci mendapatkan sejumlah artikel *preclinical study* berupa *study in vitro* dan *in silico* serta artikel *clinical study*. Artikel yang sama atau *duplicated articles* dihapus dan artikel dieksklusi karena judul artikel yang tidak sesuai topik, bukan merupakan studi eksperimental, dan memiliki struktur yang tidak lengkap. Setelah itu, dilakukan pembacaan keseluruhan *full-text* sebanyak 30 artikel. Artikel yang tidak menggunakan komparasi berupa obat konvensional diabetes mellitus dieksklusi sebanyak 17 artikel sehingga diperoleh 13 artikel yang akan di-*review*.



Gambar 1. PRISMA *study flow* diagram

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Tabel I. Studi Karakteristik

No.	Judul	Peneliti	Tanaman Herbal	Jenis Penelitian	Populasi dan Sampel	Intervensi	Hasil
1.	<i>Antidiabetic Activity of Callicarpa macrophylla flower Extract by Dexamethasone Induced Insulin Resistance.</i>	Patel, S. R., Puranik, Nagaraju, Kumar, Sumanth, Kumar, Ravi. 2013.	<i>Callicarpa macrophylla</i>	Study in vivo	Tikus putih galur Wistar jantan yang terbagi dalam 6 kelompok (n=10).	Pemberian ekstrak bunga <i>Callicarpa macrophylla</i> dengan dosis 100mg/kg dan 200 mg/kg secara peroral kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk kelompok yang diberikan pemberian glibenklamid.	Terdapat penurunan glukosa darah yang bergantung pada jumlah dosis ekstrak bunga <i>Callicarpa macrophylla</i> yang diberikan ($p<0,001$).
2.	<i>Antidiabetic and Safety of Lantana rhodesiensis in Alloxan Induced Diabetic Rats.</i>	Piero, N. M., Kimuni, Ngeranwa, Orinda, Njagi, Maina, Agyirifo, Gathumbi, King'e, Njagi. 2015.	<i>Lantana rhodesiensis</i>	Study in vivo	Tikus putih Albino Swiss jantan yang terbagi dalam 7 kelompok (n=5).	Pemberian ekstrak daun dan batang <i>Lantana rhodesiensis</i> dengan dosis 50, 100, 150 mg/kg melalui rute intraperitoneal dan peroral kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk kelompok yang diberikan insulin dan glibenklamid.	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektif yaitu 150 mg/kg ($p<0,05$) melalui rute intraperitoneal.
3.	<i>Phytochemical Screening and Antidiabetic Effect of Extracts of the Seeds of Citrullus lanatus in Alloxan-Induced Diabetic Albino Mice.</i>	Sani, U. M. 2015.	Semangka (<i>Citrullus lanatus</i>)	Study in vivo	Tikus putih Albino jantan dan betina yang terbagi dalam 8 kelompok (n=5).	Pemberian ekstrak biji <i>Citrullus lanatus</i> dengan dosis 150, 200, 250 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan glibenklamid.	Terdapat penurunan kadar glukosa darah yang bergantung pada dosis 200 dan 250 mg/kg ($p<0,05$).
4.	<i>Anti-Diabetic, Anti-Oxidant and Anti-Hyperlipidemic Activities of Flavonoids from Corn Silk on STZ-Induced Diabetic Mice.</i>	Zhang, Wu, Ma, Cheng, Liu. 2016.	Jagung (<i>Zea mays L.</i>)	Study in vivo	Tikus jantan yang terbagi dalam 7 kelompok (n=10).	Pemberian ekstrak rambut jagung (<i>Zea mays L.</i>) dengan dosis 100, 300, 500 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan dimetilbiguanide.	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis paling efektif yaitu 500 mg/kg ($p<0,05$).

the potential of herbal plant extracts as a complementary therapy in diabetes mellitus: a literature review (Shafira Audy Prameswari)

5.	<i>Anti-Diabetic Activity and Metabolic Changes Induced by Andrographis paniculata Plant Extract in Obese Diabetic Rats.</i>	Akhtar, Sarib, Ismail, Abas, Lajis, Shaari. 2016.	Sambiloto (<i>Andrographis paniculate</i>)	Study in vivo	in	Tikus jantan Sprague Dawley yang terbagi dalam 5 kelompok (n=6).	Pemberian ekstrak daun <i>Andrographis paniculate</i> dengan dosis 5, 100, 200 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>metformin</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektif yaitu 200 mg/kg.
6.	<i>Hepatoprotective and antidiabetic effects of Pistacia lentiscus leaf and fruit extracts.</i>	Mehenni, Kilani, Dumarcay, Perrin, Gerardin, Atmani. 2016.	Pohon damar wangi (<i>Pistacia lentiscus</i>)	Study in vivo	in	Tikus jantan galur Wistar yang terbagi dalam 6 kelompok (n=5).	Pemberian ekstrak daun dan buah <i>Pistacia lentiscus</i> dengan dosis masing-masing bagian ekstrak yaitu 50 dan 125 mg/kg secara peroral kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>glibenklamid</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektif 125 mg/kg pada pemberian ekstrak buah <i>Pistacia lentiscus</i> .
7.	<i>Assessment of The Antidiabetic Activity of Syzygium cumini (Linn.) Skeels in Alloxan Induced Diabetic Rats.</i>	Saifi, Chauhan, Dwivedi. 2016.	Jambu keling (<i>Syzygium cumini</i>)	Study in vivo	in	Tikus jantan Albino yang terbagi dalam 4 kelompok (n=6).	Pemberian ekstrak biji <i>Syzygium cumini</i> dengan dosis 500 mg/kg secara peroral kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>tolbutamide</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah pada dosis 500 mg/kgBB yang diberikan sekali sehari ($p<0,01$).
8.	<i>Antidiabetic Activity Studies of White Tea (Camellia sinensis (L.) O. Kuntze) Ethanolic Extracts in Streptozotocin-nicotinamide Induced Diabetic Rats.</i>	Ardiana, Sauriasari, Elya. 2018.	(<i>Camellia sinensis (L.) O. Kuntze</i>)	Study in vivo	in	Tikus jantan Sprague Dawley yang terbagi dalam 6 kelompok (n=4).	Pemberian ekstrak daun <i>Camellia sinensis (L.) O. Kuntze</i> dengan dosis 50, 100, 200 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>sitagliptine</i> ,	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektif 100 mg/kg ($p<0,05$).
9.	<i>Antioxidant and Anti-Diabetic Activities of Polysaccharides from Guava Leaves.</i>	Luo, Peng, Wei, Tian, Wu. 2019.	Jambu biji (<i>Psidium guajava L., Myrtaceae</i>)	Study in vivo	in	Tikus jantan Swiss yang terbagi dalam 5 kelompok (n=8).	Pemberian ekstrak daun <i>Psidium guajava L., Myrtaceae</i> dengan dosis 100 dan 200 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>acarbose</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah bergantung pada jumlah dosis ekstrak daun <i>Psidium guajava L., Myrtaceae</i> yang diberikan ($p<0,01$).
10.	<i>Phytochemical Analysis and Anti-Diabetic, Anti-Inflammatory and</i>	Noman, Mothana, Rehaily, Qahtani, Nase,	Bunga Akasia (<i>Loranthus Acaciae Zucc.</i>)	Study in vivo	in	Tikus jantan galur Wistar yang terbagi dalam 7	Pemberian fraksi dan subfraksi <i>crude extract, n-hexane, chloroform, dan n-butanol</i> dari ekstrak daun dan batang <i>Loranthus Acaciae Zucc.</i>	Terdapat penurunan glukosa darah yang lebih besar pada pemberian <i>crude extract</i> dan <i>chloroform fraction</i>

	<i>Antioxidant Activities of Loranthus Acaciae Zucc. Grown in Saudi Arabia</i>	Khales, Alajmi, Said. 2019.					kelompok (n=5).	dengan masing-masing dosis 500 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>glibenklamid</i> .	pada dosis 500 mg/kg ($p<0,001$).
11.	<i>Mechanisms of Antidiabetic Activity of Methanolic Extract of Punica granatum Leaves in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats</i>	Pottatil, Nail, Morsy, Dhubiab, Jaiswal, Nair. 2020.	Delima (Punica granatum)	Study vivo	in	Tikus jantan galur Wistar yang terbagi dalam 7 kelompok (n=6).	Pemberian ekstrak daun <i>Punica granatum</i> dengan dosis 100, 200, 400, dan 600 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>glibenklamid</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah yang signifikan di semua dosis kecuali kelompok dengan dosis 100 mg/kg.	
12.	<i>An Integrated Fecal Microbiome and Metabolomics in T2DM Rats Reveal Antidiabetes Effects from Host-Microbial Metabolic Axis of EtOAc Extract from Sophora flavescens</i>	Shao, Wang, Chen. 2020.	Liu, Luo, Ku Shen (Sophora flavescens)	Study vivo	in	Tikus jantan Sprague Dawley yang terbagi dalam 4 kelompok (n=12).	Pemberian ekstrak daun <i>Sophora flavescens</i> dengan dosis 37,5 (<i>low dose</i>) dan 75 (<i>high dose</i>) mg/kg dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>metformin</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektif 75 mg/kg ($p<0,001$).	
13.	<i>Effect of Muntingia calabura L. Leaf Extract on Blood Glucose Levels and Body Weight of Alloxan-Induced Diabetic Mice</i>	Solikhah, Solikhah. 2021.	Kersen (Muntingia calabura L.)	Study vivo	in	Tikus jantan (<i>Mus musculus L.</i>) yang terbagi dalam 5 kelompok (n=6).	Pemberian ekstrak daun <i>Muntingia calabura L.</i> dengan dosis 100 dan 300 mg/kg kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol termasuk yang diberikan <i>glibenklamid</i> .	Terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektif 300 mg/kg ($p<0,05$).	

PEMBAHASAN

1. Aktivitas Antidiabetes Tanaman Obat pada Hewan Coba Induksi *Alloxan*

Alloxan atau yang dikenal juga dengan *5,5-dihydroxyl pyrimidine-2,4,6-trione* merupakan senyawa organik, derivat urea, senyawa karsinogen, dan juga analog glukosa sitotoksik. Dosis *alloxan* yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus bervariasi, mulai dari 90 hingga 200 mg/kgBB dengan dosis yang paling sering digunakan yakni 150 mg/kgBB. Mekanisme *alloxan* dalam menyebabkan diabetes pada tikus yakni adalah dengan cara mendegradasi serta menghancurkan sel β pankreas. Akibatnya insulin yang diproduksi berkurang baik dalam kuantitas maupun kualitas sehingga glukosa dalam darah tinggi. Efek dari *alloxan* pada tikus yakni kondisi diabetes dependen insulin atau dm tipe 1 (Ighodaro *et al.*, 2017).

a. Aktivitas Antidiabetes *Lantana rhodesiensis*

Penelitian yang dilaksanakan oleh Piero *et al.* (2015) bertujuan untuk mengetahui keamanan dan efek antidiabetes dari *Lantana rhodesiensis* pada tikus jantan albino Swiss yang diinduksi *alloxan*. Hasil dari penelitian tersebut adalah pemberian ekstrak daun *L. rhodesiensis* dosis 50, 100, dan 150 mg/kgBB terbukti signifikan dalam menurunkan glukosa darah ($p < 0.05$). Obat pembanding yang digunakan dalam penelitian ini adalah *glibenclamide*. Penelitian ini juga menemukan bahwa dosis yang sangat tinggi (1 g/kg) dari ekstrak dapat memberikan efek toksik. Skrining fitokimia terhadap ekstrak daun *L. rhodesiensis* telah dilakukan, hasilnya adalah terdapat senyawa *phenol, flavonoid, alkaloid, tannin, terpenoid, sterol, cardiac glycosides, phylobatannin, resin*, serta *bound anthraquinones*. *Flavonoid* seperti *myricetin* bersifat *insulinomimetic* serta menstimulasi *lipogenesis* dan transpor glukosa sehingga dapat menurunkan gula darah. *Alkaloid* mempromosikan regenerasi sel β pankreas setelah dihancurkan oleh induksi *alloxan* sehingga mengembalikan sekresi insulin. *Fenol* diketahui bersifat antioksidan yang dapat mencegah kerusakan molekuler oksidatif dan gangguan pada sel (Nea *et al.*, 2021).

b. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Biji Semangka (*Citrullus lanatus*)

Penelitian yang dilakukan oleh Sani (2015) membahas efek antidiabetes dari ekstrak biji *Citrullus lanatus* pada tikus albino diabetes yang diinduksi oleh *alloxan monohydrate*. Tikus albino yang diabetes yang dikelompokkan menjadi 8 kelompok berisi 5 mencit yang diberikan ekstrak biji *Citrullus lanatus* dalam berbagai dosis. Hasil uji farmakologi melalui pengecekan gula darah berkala penggunaan ekstrak biji *Citrullus lanatus* baik dengan pelarut petroleum eter maupun etanol keduanya menunjukkan efek antidiabetes yang signifikan pada dosis 200 dan 250 mg/kgBB ($p < 0.05$). Hal tersebut berkaitan dengan hasil skrining fitokimia dari ekstrak biji *Citrullus lanatus* yang mengandung *flavonoid, saponin, terpenoid, alkaloid* dan *steroid*. *Flavonoid* mensupresi kadar glukosa darah secara signifikan dan salah satu bentuk turunannya yaitu luteolin diketahui merupakan inhibitor kuat α -glucosidase. Alkaloid juga berperan sebagai antidiabetes dan antioksidan dengan menghambat α -glucosidase dan menurunkan transpor glukosa melalui epitel usus. Saponin menyebabkan penurunan gula darah puasa dan level serum insulin serta mengatasi hiperglikemia terkait stres oksidatif pada dm tipe 2 (Syachriyani dan Firmansyah, 2022).

c. Aktivitas Antidiabetes Jambu keling (*Syzygium cumini*)

Penelitian yang dilaksanakan oleh Saifi *et al.* (2016) bertujuan untuk mengetahui potensi dan efek hipoglikemik ekstrak biji jambu keling pada tikus diabetes akibat induksi *alloxan*. Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar. Hasil penelitian yang didapat adalah terdapat penurunan glukosa darah yang signifikan pada perlakuan kelompok 3 (*tolbutamide*) dan kelompok 4 (ekstrak biji *S. cumini* dosis 500 mg/kgBB) dengan nilai $p < 0.01$. *S. cumini* dilaporkan bekerja sebagai antidiabetes dengan cara meningkatkan aktivitas *cathepsin B* sehingga konversi proteolitik dari proinsulin menjadi insulin bertambah dan efek antidiabetik lainnya bekerja melalui inhibisi aktivitas *insulinase*

dari liver serta ginjal. Skrining fitokimia yang telah dilakukan menemukan kandungan metabolit sekunder di biji jambu keling diantaranya adalah *flavonoid (quercetin)*, asam *fenolik (gallic acid dan ellagic acid)*, *phytosterol*, dan *tannin*. Efek antidiabetik lain dari ekstrak biji *S. cumini* yakni mengurangi enzim hidrolisis-karbohidrat oleh *karotenoid luteolin* yang berikatan pada situs α -amilase dan berperan sebagai inhibitor pemecahan karbohidrat mirip seperti efek yang dihasilkan oleh *acarbose* (Qamar *et al.*, 2022).

d. Aktivitas Antidiabetes Akasia (*Loranthus acacia* Zucc.)

Hasil penelitian dari Noman *et al.* (2019) terkait efek antidiabetes dari ekstrak daun dan batang akasia (*Loranthus acacia*) yang diujikan pada tikus Jantan galur wistar yang diinduksi aloksan yaitu didapatkan hasil berupa penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Ekstrak kasar dan ekstrak *kloroform* pada dosis 500 mg/kg merupakan perlakuan yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus tersebut ($P < 0,001$). Obat perbandingan yang digunakan pada penelitian tersebut adalah *glibenklamid*. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Tedi *et al.* (2023) didapatkan hasil berupa penurunan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus setelah diberikan air rebusan daun akasia.

Loranthus acacia atau Akasia merupakan tanaman dari famili *Loranthaceae*. Famili ini tersebar mulai dari daerah hutan hujan tropis hingga daerah semak belukar yang gersang. Pada skrining fitokimia, diketahui bahwa akasia mengandung senyawa flavonoid dan polifenol. Senyawa tersebut memiliki efek antidiabetes, antiinflamasi dan antioksidan (Noman *et al.*, 2019).

e. Aktivitas Antidiabetes Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Hasil *study in vivo* yang dilakukan oleh Solikhah (2021) terkait efek antidiabetes dari ekstrak daun *M. calabura* yang diuji terhadap tikus Jantan yang diinduksi diabetes dengan menggunakan aloksan yaitu terdapat penurunan kadar glukosa darah ($p < 0,05$) dengan dosis efektifnya sebesar 300 mg/kg dan obat perbandingan yang digunakan adalah *glibenklamid*. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Herlina *et al.* (2018) yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari daun *M. calabura* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih Jantan yang diinduksi aloksan.

Muntingia calabura L. merupakan tanaman liar yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk penyakit diabetes. Salah satu bagian tanaman dari *M. calabura* yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antidiabetes adalah daunnya karena memiliki kandungan antioksidan tinggi. Hasil uji *fitokimia* ekstrak etanol daun *M. calabura* positif mengandung senyawa aktif berupa *alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, polifenol, kuinon, dan steroid*. *Alkaloid* memiliki kemampuan dalam meregenerasi sel β pankreas yang rusak sehingga produksi insulin dapat meningkat dan kadar glukosa darah dapat menurun. *Flavonoid* memiliki aktivitas antioksidan dalam menetralkan radikal bebas dan dapat melindungi organ dari kerusakan oksidatif. *Saponin* merupakan zat aktif yang dapat menghambat penyerapan glukosa dan mencegah peningkatan glukosa dalam darah. *Tanin* memiliki kemampuan dalam menurunkan glukosa dalam darah melalui mekanisme peningkatan glikogenesis. *Polifenol* dapat melindungi sel pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas (Solikhah, 2021).

2. Aktivitas Antidiabetes Tanaman Obat pada Hewan Coba Induksi *Streptozotocin*

Streptozotocin (STZ) merupakan antibiotik yang sering digunakan untuk menginduksi hewan coba model diabetes. Pemberian STZ menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dengan cara membentuk radikal bebas yang sangat reaktif. Radikal bebas yang terbentuk menyebabkan kerusakan sel sampai tingkat DNA hewan. Akibat tindakan ini, hewan mengalami defisiensi insulin, hiperglikemia, polidipsia, dan poliuria, yang semuanya merupakan ciri khas diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Metode induksi STZ adalah dengan injeksi STZ dengan dosis 40 mg/kgBB secara intraperitoneal dan biasanya disertai dengan diet tinggi lemak. Induksi STZ lebih sering digunakan untuk membuat tikus model dm tipe 1 (Saputra *et al.*, 2018).

a. Aktivitas Antidiabetes Damar Wangi (*Pistacia lentiscus*)

Penelitian yang dilakukan oleh Mehenni *et al.* (2016) bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif dan antidiabetes dari ekstrak buah serta daun damar wangi (*P. lentiscus*). Tikus diabetes diinduksi menggunakan *Streptozotocin* (STZ). Penurunan glukosa darah pada kelompok tikus diamati setelah 1 jam kemudian dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol diabetes (3.79 ± 0.17 g/L). Hasil yang didapat adalah 2 jam setelah pemberian ekstrak daun damar wangi glukosa darah turun menjadi normal (0.91 ± 0.16 g/L) untuk kedua dosis yang digunakan (50 mg/kgBB dan 125 mg/kgBB) dengan nilai $p < 0.001$. Efek ekstrak daun damar wangi sama bagusnya dengan *glibenclamide* (0.91 ± 0.13 g/L). Sementara itu, ekstrak buah damar wangi juga dapat menurunkan glukosa darah tetapi masih relatif tinggi (1.45 ± 0.07 g/L) dengan nilai $p < 0.05$ untuk dosis ekstrak buah 50 mg/kgBB dan nilai $p < 0.001$ untuk dosis ekstrak buah 125 mg/kgBB. Penelitian Drioiche *et al.* (2023) terkait skrining fitokimia daun *P. lentiscus* menemukan kandungan metabolit sekunder pada daun *P. lentiscus* diantaranya *sterol* dan *triterpen*, *flavonoid*, *anthocyanin*, *tannin*, *saponin*, derivat campuran *anthracene*, dan *mucilages*. *Flavonoid* dan turunannya dapat meningkatkan perilisasi insulin dan metabolisme glukosa. Kandungan *polifenol* dan *flavonoid* yang lebih banyak pada daun damar wangi bisa menjadi penyebab mengapa ekstrak daun damar wangi lebih efektif menurunkan glukosa darah dibandingkan ekstrak buah damar wangi.

b. Aktivitas Antidiabetes Rambut Jagung (*Zea mays L.*)

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, (2016) bertujuan untuk mengevaluasi efek flavonoid dari rambut jagung pada tikus yang diinduksi dengan *streptozotocin* terhadap dm tipe 2. Penelitian ini membagi menjadi dua kelompok tikus, yaitu kelompok kontrol non-diabetes dan kelompok kontrol diabetes. Kelima kelompok perlakuan tersebut masing-masing diberikan dosis *flavonoid* dari rambut jagung yang berbeda selama 28 hari, yaitu 0 mg/kg BB (kontrol negatif), 300 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, 750 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB. Obat pembanding yang digunakan adalah *dimethylbiguanide*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak rambut jagung pada tikus diabetes mampu mengurangi kadar glukosa darah secara signifikan pada dosis 300 mg/kg dan 500 mg/kg. Skrining fitokimia hanya fokus pada kandungan flavonoid. Mekanisme penurunan gula darah dengan rambut jagung utamanya merupakan efek dari *flavonoid* yang mampu untuk merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas. *Flavonoid* juga dapat mempengaruhi absorpsi glukosa di usus, sehingga mengurangi penyerapan glukosa dari makanan ke dalam aliran darah. Beberapa *flavonoid* juga memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan yang dapat melindungi sel beta pankreas dari kerusakan oksidatif dan peradangan, sehingga dapat mempertahankan fungsi sekresi insulin (Sheng *et al.*, 2021).

c. Aktivitas Antidiabetes Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata H.*)

Penelitian yang dilakukan oleh Akhtar *et al.* (2016) bertujuan untuk mengevaluasi potensi daun *Andrographis paniculata* dalam mengobati diabetes tipe 2. Metformin digunakan pada penelitian ini sebagai obat pembanding. Penelitian ini menggunakan model tikus obesitas-diabetes (obdb) menggunakan *Streptozotocin* (STZ) dan diet tinggi lemak selama tiga bulan. Hasil penelitian pemberian ekstrak air daun *A. paniculata* selama 2 minggu terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus obdb. Hasil paling signifikan pada kelompok tikus dosis 200 mg/kg ekstrak daun sambiloto. Kandungan khas daun sambiloto adalah senyawa *andrografolid*. Senyawa ini dapat mengakibatkan penggunaan dari glukosa otot tikus yang menderita diabetes melalui proses stimulasi transporter GLUT-4 yang menyebabkan kadar glukosa plasma pada tikus menurun. Hasil skrining fitokimia menunjukkan adanya senyawa seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan triterpenoid. Ekstrak daun sambiloto juga dapat merangsang pelepasan insulin dan menghambat absorpsi glukosa melalui penghambatan enzim alfa *glukosidase* dan *alfa-amilase*. *Flavonoid* berperan sebagai antioksidan yang dapat menginduksi terjadinya regenerasi sel beta pankreas yang rusak (Baridi, 2021).

d. Aktivitas Antidiabetes Teh Putih (*Camellia sinensis*)

Penelitian yang dilakukan oleh Ardiana *et al.*, (2018) membahas aktivitas antidiabetes dari ekstrak etil alkohol teh putih pada tikus diabetes yang diinduksi *Streptozotocin Nicotinamide*. Penelitian menggunakan sitagliptin sebagai obat pembanding. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol teh putih selama 14 hari pada tikus diabetes menunjukkan penurunan kadar gula darah puasa. Ekstrak teh putih pada dosis sedang 100 mg/kg BB menunjukkan efek penurunan glukosa darah puasa tertinggi ($101 \pm 8,33$ mg/dl). Penelitian ini tidak melakukan skrining fitokimia. Aktivitas hipoglikemik dari ekstrak teh putih terkait dengan kandungan *polifenol* yang berperan memberikan manfaat kesehatan bagi manusia. Kandungan *flavonoid* pada teh sebagai antioksidan dapat melindungi kerusakan sel pankreas dari radikal bebas. Kandungan *alkaloid* dan *tanin (epigallocatechin)* juga berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan penyerapan glukosa di usus. Kandungan lain yaitu *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat penyerapan glukosa usus oleh transporter glukosa dan mengurangi ekspresi gen yang mengontrol *glukoneogenesis*.

e. Aktivitas Antidiabetes Daun Jambu biji (*Psidium guajava* L.)

Penelitian yang dilakukan oleh Luo *et al.*, (2019) mengisolasi polisakarida dari daun jambu untuk mengevaluasi kandungan antioksidan secara *in vitro* dan efek antidiabetes pada tikus jantan Swiss yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) dan diet tinggi lemak. Penelitian menggunakan acarbose sebagai obat pembanding. Pengambilan sampel di akhir berupa darah dari vena angular dan sampel organ (hepar, ginjal, dan pankreas). Hasil dari penelitian ini adalah polisakarida dari daun jambu biji menunjukkan aktivitas pembersihan radikal bebas yang sangat baik secara *in vitro*. Selain itu, hasil percobaan pada hewan menunjukkan bahwa polisakarida dari daun jambu biji memberikan efek antidiabetes setara dengan acarbose pada tikus diabetes yang diinduksi STZ, secara signifikan menurunkan GDP, *Glycated serum protein* (GSP), kreatinin, malondialdehid, dan meningkatkan aktivitas enzim *total antioxidant capacity* (T-AOC) dan *total superoxide dismutase* (T-SOD). Penelitian ini tidak melakukan skrining fitokimia.

f. Aktivitas Antidiabetes Delima (*Punica granatum*)

Hasil *study in vivo* yang dilakukan oleh Pottatil *et al.* (2020) mengenai efek antidiabetes dari ekstrak metanol daun *Punica granatum* pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi diabetes dengan *nicotinamide-streptozotocin* yaitu terdapat penurunan kadar glukosa yang signifikan hampir di semua tingkatan dosis dari ekstrak metanol daun *Punica granatum* yang diberikan. Dosis 600 mg/kg merupakan dosis dengan penurunan glukosa darah tertinggi pada penelitian tersebut dengan obat pembanding yang diberikan yaitu glibenklamid. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Thanh *et al.* (2019) juga menunjukkan bahwa ekstrak dari *Punica granatum* dapat menurunkan kadar glukosa darah dari tikus yang diinduksi diabetes.

Punica granatum L. atau delima adalah jenis tanaman berbuah yang dapat tumbuh di daerah sub tropis dan daerah dengan iklim yang hangat. Tanaman delima memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi. Kandungan tersebut tersebar di berbagai bagian dari tanaman delima mulai dari daun, kulit kayu, bunga hingga buahnya. Pada skrining kandungan *fitokimia* daun delima diketahui bahwa daun delima kaya akan kandungan tanin (punicalin dan punicalfolin), *flavonoid* (*luteolin* dan *apigenin*) dan glikosida. Kandungan *fitokimia* tersebut memiliki efek antidiabetes sehingga daun delima berpotensi sebagai obat herbal untuk terapi penyakit diabetes (Pottathil *et al.*, 2020).

g. Aktivitas Antidiabetes Ku Shen (*Sophora flavescens*)

Hasil *study in vivo* yang dilakukan oleh Shao *et al.* (2020) terkait efek antidiabetes dari ekstrak *Sophora flavescens* terhadap tikus Jantan *Sprague Dawley* yang diinduksi diabetes dengan *streptozotocin* yaitu terdapat penurunan kadar glukosa darah dengan dosis efektifnya sebesar 75 mg/kg ($p < 0,001$) dan obat pembanding yang berikan pada penelitian tersebut yaitu

metformin. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* (2015) dimana ekstrak dari *Sophora flavescens* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus dengan diabetes tipe 2.

Sophora flavescens merupakan tanaman yang biasa digunakan untuk ramuan obat tradisional di Tiongkok. Akar merupakan bagian tanaman yang sering digunakan dalam pembuatan ramuan herbal tersebut. Pada skrining kandungan fitokimia, diketahui bahwa *Sophora flavescens* mengandung senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antidiabetes. Pada studi farmakologi modern juga menunjukkan bahwa flavonoid dari *Sophora flavescens* memiliki aktivitas antidiabetes. Dengan demikian, *Sophora flavescens* berpotensi sebagai alternatif dalam terapi penyakit diabetes (Shao *et al.*, 2020)

3. Aktivitas Antidiabetes Tanaman Obat pada Hewan Coba Induksi *Dexamethasone*

Deksametason merupakan salah satu jenis obat dari golongan steroid yakni glukokortikoid. Deksametason umumnya sering digunakan untuk pengobatan pada berbagai penyakit inflamasi dan alergi. Dalam hal penelitian, deksametason dapat digunakan sebagai agen diabetogenik untuk membuat tikus model diabetes. Efek diabetogenik tersebut dapat menginduksi kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin (DM tipe 2) serta dapat berperan dalam kerusakan dari sel beta pankreas secara langsung. Untuk membuat hewan model diabetes dengan resistensi insulin dapat dilakukan dengan cara menginduksi deksametason dengan dosis 10 mg/kgBB/hari secara subkutan selama 10 hari pada hewan yang dibuat model diabetes tersebut (Hanim *et al.*, 2018).

a. Aktivitas Antidiabetes *Callycarpha macrophylla*

Penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.* (2013) bertujuan untuk mengetahui efek antidiabetes ekstrak bunga *Callycarpha macrophylla* terhadap tikus yang mengalami resisten insulin akibat induksi *dexamethasone*. Hasil studi penelitian tersebut didapatkan penurunan signifikan ($p < 0.001$) glukosa darah pada kelompok tikus 3 (*glibenclamide*), 4 (ekstrak 100 mg/kg) dan 5 (ekstrak 200 mg/kg) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sementara itu terdapat peningkatan glukosa darah yang signifikan ($p < 0.001$) pada kelompok tikus kontrol. Penemuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak bunga *Callycarpha macrophylla* dapat digunakan pada kondisi resisten insulin. Penelitian lain menggunakan ekstrak buah *Callycarpha macrophylla* dengan dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg juga menunjukkan hasil yang serupa yakni adanya penurunan glukosa darah yang signifikan ($p < 0.001$). Skrining fitokimia menemukan kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman ini antara lain flavonoid, tanin, saponin, steroid dan triterpen. Penurunan signifikan glukosa darah dapat disebabkan karena adanya mekanisme inhibisi enzim α -glukosidase, atau stimulasi pada sel β di pankreas ataupun perbaikan aksi insulin pada jaringan (Jawaid *et al.*, 2016).

KESIMPULAN

Beberapa tanaman herbal memiliki potensi dalam mengendalikan kadar glukosa darah. Penggunaan obat anti diabetes dapat menimbulkan efek samping potensial, sehingga penting untuk mempertimbangkan penggunaan herbal sebagai pendukung pengobatan medis. Beberapa tanaman herbal seperti *Callicarpa macrophylla*, *Lantana rhodesiensis*, Semangka (*Citrullus lanatus*), Jagung (*Zea mays L.*), Sambilotto (*Andrographis paniculate*), Pohon damar wangi (*Pistacia lentiscus*), Jambu keling (*Syzygium cumini*), (*Camellia sinensis (L) O. Kuntze*), Jambu biji (*Psidium guajava L.*, Myrtaceae), Bunga Akasia (*Loranthus Acaciae Zucc.*), Delima (*Punica granatum*), Ku Shen (*Sophora flavescens*), Kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki khasiat dalam menurunkan kadar glukosa darah, sehingga berpotensi sebagai terapi komplementer pada pengobatan diabetes melitus.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Unsoed yang telah memberikan kesempatan dan dukungannya dalam penyusunan studi literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhtar, M.T., Sarib, M.S.B.M., Ismail, I.S., Abas, F., Ismail, A., Lajis, N.H. & Shaari, K. 2016. Anti-Diabetic Activity and Metabolic Changes Induced By *Andrographis paniculata* Plant Extract In Obese Diabetic Rats. *Molecules*. 21(8).
- Ardiana, L., Sauriasari, R. & Elya, B. 2018. Antidiabetic activity studies of white tea (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) ethanolic extracts in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Pharmacognosy Journal*. 10(1): 186–189.
- Balitbangkes RI. 2019. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. LPB, Jakarta.
- Balitbangkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. LPB, Jakarta.
- Drioiche, A., Ailli, A., Remok, F., Saidi, S., Gourich, A. A., Asbabou, A., Al Kamaly, O., Saleh, A., Bouhrim, M., Tarik, R., Kchibale, A., Zair, T. 2023. Analysis of the Chemical Composition and Evaluation of the Antioxidant, Antimicrobial, Anticoagulant, and Antidiabetic Properties of *Pistacia lentiscus* from Boulemane as a Natural Nutraceutical Preservative. *Biomedicines*. 11(9):2372.
- Hanim, R., Darusman, H., Rahminiwati, M. 2018. Studi Karakteristik Tipe Diabetes pada Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Deksametason. *Jurnal Veteriner*. 19(1) : 1-10.
- Herlina, H., Amriani, A., Solihah, I., Sintya, R. 2018. Antidiabetic activity test of ethanolic seri leave's (*Muntingia calabura* L.) extract in male rats induced by alloxan. *Sci Technol Indones*. 3(1):7-13.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., Akinloye, O. A. 2017. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*. 53(6):365-374.
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. International Diabetes Federation.
- Jacob, B. dan Narendhirakannan, R.T. 2019. Role of Medicinal Plants in The Management of Diabetes Mellitus: A Review. *3 Biotech*. 9(4):1-17.
- Jawaid, T., Kamal, M., Maddheshiya, P. 2016. Hypoglycemic Effect of Methanolic Extract of *Callicarpa macrophylla* Fruits on STZ Induced Diabetic Rats. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*. 5(4):42-48.
- Luo, Y., Peng, B., Wei, W., Tian, X. & Wu, Z. 2019. Antioxidant and Anti-Diabetic Activities Of Polysaccharides From Guava Leaves. *Molecules*. 24(7): 1–14.
- Mehenni, C., Atmani-Kilani, D., Dumarcay, S., Perrin, D., Gerardin, P., Atmani, D. 2016. Hepatoprotective and antidiabetic effects of *Pistacia lentiscus* leaf and fruit extracts. *Journal of Food and Drug Analysis*. 24(3):653-669.
- Nea, F., Bitchi, M. B., Genva, M., Ledoux, A., Tchinda, A. T., Damblon, C., Frederich, M., Tonzibo, Z. F., Fauconnier, M-L. 2021. Phytochemical Investigation and Biological Activities of *Lantana rhodesiensis*. *Molecules*. 26(4):846.
- Noman, O. M., Mothana, R. A., Al-Rehaily, A. J., Nasr, F. A., Khaled, J. M., Alajmi, M. F., & Al-Said, M. S. 2019. Phytochemical analysis and anti-diabetic, anti-inflammatory and antioxidant activities of *Loranthus acaciae* Zucc. grown in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(5), 724-730.
- Perkeni. 2021. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021*. PB PERKENI, Jakarta.
- Patel, S. R., Puranik, D. S., Nagaraju, B., Kumar, H. DH., Sumanth, M., Kumar, A. KV., Ravi., CM. 2013. Antidiabetic activity of *Callicarpa macrophylla* flower extract by

- Dexamethasone Induced Insulin Resistance. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. 3(1):70-83.
- Piero, N. M., Kimuni, NS., Ngeranwa, NJ., Orinda, OG., Njagi, MJ., Maina, D., Agyifiro, SD., Gathumbi, K., King'e, WS., Eliud, N. EN. 2015. Antidiabetic and Safety of *Lantana rhodesiensis* in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Journal of Developing Drugs*. 4(1):1000129.
- Pottathil, S., Nain, P., Morsy, M. A., Kaur, J., Al-Dhubiab, B. E., Jaiswal, S., & Nair, A. B. 2020. Mechanisms of Antidiabetic Activity of Methanolic Extract of *Punica granatum* Leaves in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced type 2 Diabetes in Rats. *Plants*, 9(11), 1609.
- Prisdiany, Y., Puspitasari, I.M., Putriana, N.A., Syamsunarno, M.R.A.A. 2021. Potensi Tanaman Herbal Antidiabetes untuk Minuman Obat: Sebuah Literatur Review. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 10(2):144-158.
- Qamar, M., Akhtar, S., Ismail, T., Wahid, M., Abbas, M. W., Mubarak, M. S., Yuan, Y., Barnard, R. T., Ziora, Z. M., Esatbeyoglu, T. 2022. Phytochemical Profile, Biological Properties, and Food Applications of the Medicinal Plant *Syzygium cumini*. *Foods*. 11(3):378.
- Saifi, A., Chauhan, R., Dwivedi, J. 2016. Assessment of the antidiabetic activity of *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels in alloxan induced diabetic rats. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 8(3):91-96
- Sani, U.M. 2015. Phytochemical Screening and Antidiabetic Effect of Extracts of The Seeds of *Citrullus lanatus* in Alloxan-Induced Diabetic Albino Mice. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(3): 51–54.
- Shao, J., Liu, Y., Wang, H., Luo, Y., Chen, L. 2020. An Integrated Fecal Microbiome and Metabolomics in T2DM Rats Reveal Antidiabetes Effects from Host-Microbial Metabolic Axis of EtOAc Extract from *Sophora flavescens*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Saputra, B.A. 2021. Potensi Ekstrak Daun Sambiloto Sebagai Obat Antidiabetes. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 3(2): 1377–1386.
- Saputra, N.T., Suartha, I.N. & Dharmayudha, A.A.G.O. 2018. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*. 10(2): 116.
- Sheng, L., Chen, Q., Di, L., Li, N. 2021. Evaluation of Anti-Diabetic Potential of Corn Silk in High-Fat Diet/ Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes Mice Model. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 21(1):131-138.
- Solikhah, T. I., & Solikhah, G. P. 2021. Effect of *Muntingia calabura* L. leaf extract on blood glucose levels and body weight of alloxan-induced diabetic mice. *Pharmacogn J*. 13 (6): 1450-5.
- Syachriyani, S., Firmansyah, F. 2022. Potensi Antihiperqlikemik Ekstrak Kulit Buah Semangka (*citrullus lanatus* linn.) terhadap Diabetes Mellitus Melalui Penghambatan Aktivitas Enzim Alfa Glukosidase. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 8(2): 243–251.
- Tedi, Yunike, Kusumawaty, I., Suzalin F. 2023. Air Rebusan Daun Akasia Menurunkan Kadar Glukosa Darah Penderita Diabetes Melitus. *Journal of Telenursing*. 5(1): 590-600.
- Thanh, H., Huyen, N., Khanh, N., Thu, D., Tung, B. 2019. Phytochemicals and Antidiabetic Activity of the Aqueous Extract of the *Punica granatum* Fruit in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 30(4).
- Utomo, A. W., Annisaa, E., Antari, A.L., Armalina, D. 2022. The Use of Herbal Medicines in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus in Indonesia. *Sains Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 13(1):12-17.

- Verma, S., Gupta, M., Popli, H., Aggarwal, G. 2018. Diabetes Mellitus Treatment Using Herbal Drugs. *Advanced Research Journal*. 10(1):1-10.
- World Health Organization. 2016. *Global Report on Diabetes*. WHO Press, France.
- Yang, X., Yang, J., Xu, C., Huang, M., Zhou, Q., Lv, J., Ma, X., Ke, C., Ye, Y., Shu, G., Zhao, P. 2015. Antidiabetic effects of flavonoids from *Sophora Flavescens* EtOAc Extract in Type 2 Diabetic KK-ay Mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 161-170.
- Yedjou, C.G., Grigsby, J., Mbemi, A., Nelson, D., Mildort, B., Latinwo, L., Tchounwou, P.B. 2023. The Management of Diabetes Mellitus Using Medicinal Plants and Vitamins. *International Journal of Molecular Science*. 24(10):1-14.
- Zhang, Y., Wu, L., Ma, Z., Cheng, J. & Liu, J. 2016. Anti-diabetic, Anti-oxidant and Anti-hyperlipidemic Activities of Flavonoids from Corn Silk on STZ-induced Diabetic Mice. *Molecules*. 21(1).