

KAJIAN ASPEK FARMAKOLOGI KOMBINASI TANAMAN OBAT INDONESIA YANG DIGUNAKAN SEBAGAI TERAPI ANTIDIABETES

Study Of Pharmacological Aspects Of The Combination Of Indonesian Medicinal Plants Used As Antidiabetic Therapy

Dea Amelia Puspanelli¹, Denih Agus Setia Permana², Tatang Tajudin³

^{1,2,3}Program Studi Farmasi Universitas Al Irsyad Cilacap

e-mail¹ deaameliapuspanelli@gmail.com ²denihagus@gmail.com

,³tatang.tajudin@yahoo.co.id

Abstrak

Diabetes melitus biasa disebut dengan *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Kombinasi tanaman obat antidiabetes diharapkan memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan dalam bentuk ekstrak tunggal masing masing tanaman. Tujuan penelitian ini adalah mengkaji dan menganalisa aspek farmakologi pada kombinasi tanaman obat. Penelitian ini adalah *Literature review* menggunakan literatur awal dan terbaru. Analisis yang dilakukan adalah melihat aktivitas farmakologi dan metabolit sekunder serta dosis pada kombinasi ekstrak tanaman obat yang bersifat antidiabetes berdasarkan tipe studi praklinik terdiri dari In vivo dan In vitro. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 27 spesies tanaman. Kesimpulan penelitian ini, aspek farmakologi kombinasi ekstrak tanaman memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes, namun memiliki mekanisme berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah. Senyawa yang terkandung dalam kombinasi tanaman antidiabetes, dari 18 artikel ditemukan 11 artikel yang memiliki kandungan flavonoid. Penurunan kadar glukosa darah terdapat perbedaan tergantung tanaman, dosis, pelarut yang digunakan pada saat ekstraksi, dan durasi pemberian perlakuan.

Kata Kunci: antidiabetes, kombinasi tanaman obat, metabolit sekunder, aktivitas farmakologi

Abstract

Diabetes mellitus is commonly called the silent killer because this disease can affect all organs of the body and cause various kinds of complaints. The combination of antidiabetic medicinal plants is expected to have higher effectiveness than the single extract form of each plant. The purpose of this study was to examine and analyze the pharmacological aspects of the combination of medicinal plants. This study is a literature review using early and recent literature. The analysis was carried out to look at the pharmacological activity and secondary metabolites as well as the dosage of the combination of medicinal plant extracts which are antidiabetic based on the type of pre-clinical study consisting of in vivo and in vitro. The results showed that there were 27 plant species. In conclusion, the pharmacological aspect of the combination of plant extracts has pharmacological activity as an antidiabetic, but has a different mechanism in lowering blood glucose levels. Compounds contained in a combination of antidiabetic plants, from 18 articles found 11 articles containing flavonoids. There were differences in the decrease in blood glucose levels depending on the plant, dose, solvent used during extraction, and duration of treatment.

Keywords: antidiabetic, combination of medicinal plants, secondary metabolites, pharmacological activity

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus diartikan sebagai gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat tidak berfungsinya hormon insulin. Insulin biasanya berfungsi sebagai pengatur penting dalam menjaga keseimbangan internal tubuh dengan mengurangi kadar gula darah [1].

Menyadari betapa pentingnya “*back to nature*” seringkali tercermin pada produk yang kita gunakan setiap hari. Secara turun-temurun masyarakat banyak menggunakan ramuan obat tradisional untuk pengobatan [2].

Menurut beberapa temuan penelitian, tanaman obat yang menunjukkan efek hipoglikemik memiliki potensi untuk digunakan dalam pengobatan Diabetes melitus (DM). Hal ini disebabkan adanya senyawa obat dengan sifat antidiabetes [3]. Sering kali hal tersebut dikaitkan dengan tingginya senyawa fenolik, flavonoid, terpenoid, alkaloid dan glikosida, yang dapat meningkatkan sekresi insulin serta mengontrol glukosa darah [4].

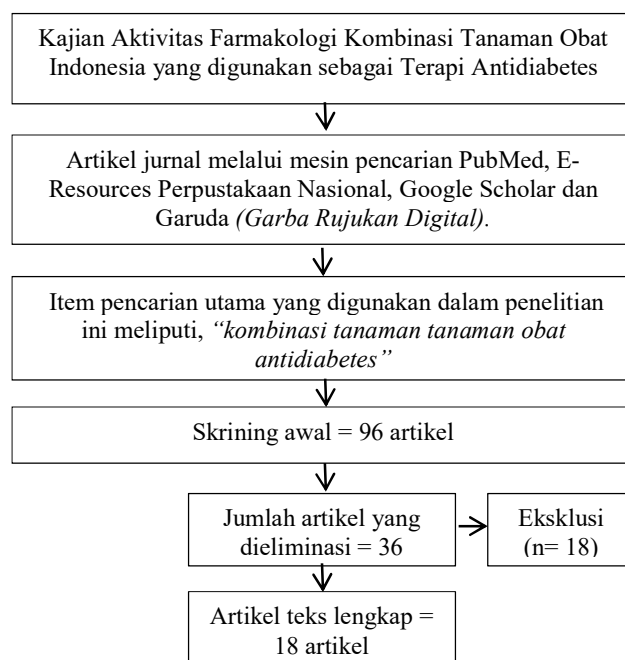
Indonesia berdiri sebagai negara yang kaya akan sumber daya yang melimpah, diposisikan sebagai negara ketiga terbesar di dunia dengan hutan tropis yang luas, menempati peringkat pertama di kawasan Asia Pasifik. Sumber daya alam yang dimiliki Indonesia ialah tanaman yang berkhasiat sebagai obat tradisional [5].

Menurut [6] Diharapkan bahwa kinerja antidiabetes dapat ditingkatkan dengan mengkombinasikan beberapa bahan alam yang memiliki potensi sebagai antidiabetes daripada memberikannya secara tunggal.

Studi literatur ini diharapkan memberikan wawasan ilmiah terhadap pengkombinasian tanaman obat yang bisa digunakan oleh masyarakat sebagai antidiabetes, serta menjadi katalisator penelitian dan pengembangan lebih lanjut sehingga bisa membuka jalan bagi pembuatan obat antidiabetes yang layak secara komersial.

2. METODE PENELITIAN

Penyusunan *Literatur review* dengan menggunakan literatur awal dan terbaru (*inklusi* dan *eksklusi*). Peneliti membatasi pencarian untuk fokus pada tanaman di Negara Indonesia, dimana hanya artikel ber-ISSN (*International Standard Serial Number*) dengan uji pra-klinik. Alat yang digunakan berupa Laptop, Hp dan Koneksi internet. Bahan yang digunakan dalam penelitian berupa artikel jurnal.



GAMBAR 1. Kerangka berfikir

Pencarian web penyedia jurnal dari database PubMed, E-Resources Perpustakaan Nasional, Google Scholar dan Garuda (*Garba Rujukan Digital*). Item pencarian utama yang digunakan dalam penelitian ini meliputi, "*kombinasi tanaman obat antidiabetes*".

Penyeleksian jurnal penelitian dapat dilakukan dengan cara pendekatan kriteria jurnal. Kriteria *inklusi* dalam penelitian ini adalah jurnal nasional dan internasional. Tipe jurnal yang digunakan berupa *research article* atau *original paper*. Sumber jurnal memiliki rentang tahun terbit 2014-2022. Selain itu, jurnal harus lengkap (*full text*) dan dapat diakses secara *free* atau gratis. Format penulisan didalam jurnal meliputi IMRAD (*Introduction, Method, Result, Discussion*). Adapun kriteria *eksklusi* yang digunakan adalah jurnal bukan merupakan *research article* atau *original paper*, tahun terbit dibawah 2014, tidak dapat diakses secara *free* dan lengkap (*full text*), serta format penulisan pada jurnal tidak meliputi IMRAD (*Introduction, Method, Result, Discussion*).

Reading jurnal penelitian dengan cara membaca serta memahami dengan cermat isi jurnal penelitian. Dimulai dari membaca abstrak hingga kesimpulan. Pengolahan jurnal penelitian yakni merangkum isi jurnal penelitian. Lalu memaparkan hasilnya dalam BAB hasil dan pembahasan.

Data hasil temuan akan dianalisis atau diolah secara deskriptif berdasarkan Artikel jurnal hasil temuan. Analisis yang dilakukan adalah mengkaji aspek farmakologi

meliputi aktivitas farmakologi dan metabolit sekunder serta dosis pada kombinasi ekstrak tanaman obat di Indonesia yang bersifat antidiabetes berdasarkan tipe studi pra-klinik terdiri dari *In vivo* dan *In vitro*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi ini merupakan penjabaran dari beberapa teori atau temuan yang didapatkan dari sumber untuk dijadikan dasar penelitian. Tujuannya supaya teori yang ditemukan menjadi langkah awal peneliti dalam melakukan penelitiannya supaya dapat lebih memahami persoalan yang ada sesuai dengan kerangka berfikir ilmiah.

Hasil *Literatur review* sesudah dilakukan analisis data yang berhubungan dengan perbandingan hasil pengujian efektifitas dari beberapa artikel ekstrak kombinasi tanaman obat terhadap aktifitas farmakologi antidiabetes yang dilihat dari metabolit sekunder, dosis efektif atau dosis optimum yang digunakan, serta waktu perlakuan. Pada gambar 1, dipaparkan bahwa artikel yang didapatkan dari pencarian sumber literatur awal sebanyak 96 artikel. Kemudian setelah dilakukan eliminasi didapatkan 36 artikel jurnal karena ditemukan artikel atau selain pembahasan dengan item pencarian "*kombinasi tanaman obat antidiabetes*", setelah itu dilakukan penyeleksian ulang kembali terdapat 18 artikel eksklusi sehingga diperoleh 18 artikel inklusi mengenai studi kombinasi tanaman obat antidiabetes.

Bagian morfologi tanaman yang digunakan beragam, mulai dari buah, bunga, kulit batang, daun, rimpang dan herba. Tipe studi pra-klinik terdiri dari *In vivo* sebanyak 17 artikel dan *In vitro* sebanyak 2 artikel, Pada salah satu artikel jurnal penelitiannya dilakukan dua studi secara langsung yakni *In vivo* dan *In vitro* ialah sebagai berikut.

TABEL 1. Studi *In Vivo* Kombinasi Tanaman Obat Antidiabetes

No.	Tanaman	Dosis	Metabolit sekunder	Referensi
1	Ekstrak Buah Pare	225 mg/kgBB	Saponin, Flavonoida, Alkaloida, Steroida, Glikosida	[7]
	Kelopak Bunga Rosella	195 mg/kgBB	Saponin, Flavonoida, Alkaloida, Steroida	
2	Jus Mentimun	42,33 g/ kgBB	Alkaloid, Flavonoida, Fenol, Tannin, Saponin, Steroid (sterol)	[8]
	Jus Kacang Panjang	26,4 g/ kgBB	Alkaloid, Flavonoida, Fenol, Tannin, Saponin, Steroid (triterpenoid)	
3	Jus Mentimun	28 g/kgBB	Flavonoid, Saponin, Fenolik, Steroid.	[9]

	Jus Tomat	16.8 g/kgBB	Triterpenoid, Flavonoid, Alkaloid, Tanin, Saponin Fenolik	
4	Ekstrak kulit manggis Tomat	50 mg/kgBB/hari 50 mg/kgBB/hari	- -	[10]
5	Ekstrak Etanol Umbi Bawang Hutan	50 mg/kgBB	Flavonoid, Fenolik, Saponin, Triterpenoid, Alkaloid, Tanin	[11]
6	Ekstrak etanol Kulit Batang Kayu Manis	50 mg/kgBB	-	[12]
	Ekstrak etanol Daun Ciplukan	100 mg/kgBB	-	
	Ekstrak etanol Daun Gaharu	10 mg/kgBB	-	
7	Ekstrak Etanol Daun Salam	i: 31,25 mg/kgBB ii: 31,25 mg/kgBB iii: 62,5 mg/kgBB	-	[13]
	Ekstrak etanol Daun Jambu Biji	i: 50 mg/kgBB ii: 100 mg/kgBB iii: 50 mg/kgBB	-	
8	Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah	50 mg/kgBB	Alkaloid, Flavonoid, Saponin, Tanin.	[14]
	Ekstrak etanol Buah Mahkota Dewa	100 mg/kgBB	-	
9	Ekstrak Daun sirsak	400 mg/kgBB	-	[15]
	Daun binahong	200 mg/kgBB	-	
10	Ekstrak Daun Asam Jawa	17,5 mg/kgBB	-	[16]
	Daun Sirsak	75 mg/kgBB	-	
11	Ekstrak Etanol buah pare	125 mg/kgBB	Triterpenoid Flavonoid	[17]
	Ekstrak etanol Daun seledri	100 mg/kgBB	-	
12	Ekstrak Buah Dewandaru	400 mg/kgBB	-	[18]
	Ekstrak Daun Salam	400 mg/kgBB	-	
13	Ekstrak etanol daun eceng gondok	125 mg/kgBB	Flavonoid, Saponin, Tanin, Polifenol	[19]
	Ekstrak etanol Daun sintrong	75 mg/kgBB	-	
14	Ekstrak etanol daun sirsak	0,14 g/KgBB	Alkaloid, Flavonoid, Saponin, Steroid	[20]
	Ekstrak etanol buah belimbing wuluh	0,05 g/KgBB	Alkaloid, Flavonoid, Steroid	
15	Ekstrak Laut Etanol Daun Mimba	50 mg/kgBB	Flavonoid	[21]
	Ekstrak Daun sambung nyawa	112,5 mg/kgBB	-	
16	Ekstrak Sambiloto	200 mg /kgBB	Fenolik, Triterpenoid, Glikosida, Steroid, Alkaloid, Saponin, Tanin	[22]
	Ekstrak Secang	200 mg /kgBB	Fenolik, Triterpenoid, Glikosida, Steroid	
17	Ekstrak Jombang	250 mg/kgBB	Asam klorogenat, Asam	[23]

Ekstrak Pare	hidroksisinamat Luteolin, Tanin, Quercetin, Asam heksadekanat, Oleoyl ethanolamide Luteolin, Cucurbitacin A, B dan E, Momordicoside G dan K, asam Oleanolic, Tanin, Asam heksadekanat, Oleoyl ethanolamide
--------------	--

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan jumlah dosis ekstrak tanaman obat mulai dari 17,5 mg/kgBB hingga 42,33 g/kgBB. Menurut penelusuran artikel yang telah dilakukan pada penelitiannya peneliti menyampaikan simpulan sebagai berikut.

Pada kelompok kombinasi *Hibiscus sabdariffa* L. dan *Momordica charantia* L. mempunyai efek yang lebih baik serta lebih efektif dibandingkan dengan efek Glibenklamid dosis 0,45 mg/kgBB maupun ekstrak tunggal tanaman [7]. *Tamarindus Indica* L. dan *Annona Muricata* L. efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dosis tunggalnya [16]. *Momordica charantia* dan *Apium graveolens* L. memiliki efek hipoglikemik dan tidak berbeda signifikan dengan metformin 1,3 mg /20 gBB ($p>0,05$) [17]. *Azadirachta indica* A. Juss. dan *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. memiliki efek hipoglikemik yang lebih baik daripada perlakuan tunggal, kombinasi ekstrak tersebut berpotensi untuk dikembangkan sebagai penurun glukosa darah bagi penderita diabetes [22]. *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H.Wigg dan *Momordica charantia* L. terlihat bahwa aksi hipoglikemik kombinasi polih herbal sebanding dengan glibenclamide (1mg/kg) maupun metformin (50mg/kg) [23].

Tanaman obat kombinasi *Garcinia mangostana* dan *Lycopersicum esculentum* Mill dalam artikel tersebut menyebutkan bahwa, berpotensi dikembangkan sebagai obat antidiabetes [10]. *Eleutherine bulbosa* dan *Cinnamomum burmanii* memiliki potensi efek hipoglikemik pada tikus jantan [11]. *Syzygium polyanthum* dan *Psidium guajava* L. dapat menurunkan kadar glukosa darah [13]. *Eugenia uniflora* L. dan *Eugenia polyantha* memiliki efek antidiabetes [18]. *Annona muricata* L. dan *Averrhoa bilimbi* L. memiliki efektivitas yang sama dengan akarbose dosis 6,5 mg/KgBB [21]. *Cucumis sativus* Linn, dan *Vigna sinensis* (L.) Savi Ex Has. memiliki efek yang sama baik dengan jus tunggal mentimun dan metformin dosis 9 mg/200 gBB tikus terhadap penurunan kadar gula darah [8].

Kelompok *Cucumis sativus* dan *Solanum lycopersicum* L. Jus kombinasi tidak lebih efektif dalam menurunkan gula darah daripada jus tunggalnya. Juga tidak ada perbedaan yang bermakna antara jus kombinasi dan kelompok obat metformin 9 mg /200 gBB ($p \geq 0.05$) [9]. *Annona muricata* L. dan *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih karena, terdapat perbedaan efektivitas antara pemberian kombinasi dengan dosis tunggal [15]. *Andrographis paniculata* dan *Caesalpinia sappan* mempunyai efek antihiperqlikemik sedang namun, ekstrak tunggal mungkin memiliki potensi yang lebih baik daripada ekstrak gabungan [24]. *Physalis angulate* dan *Aquilaria malaccensis* bila dibandingkan dengan glibenklamid 130 mg/kgBB tidak adanya perbedaan yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa ($p > 0.05$) [12]. Begitupun juga pada kelompok kombinasi *Piper crocatum* dan *Phaleria macrocarpa* yakni dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus namun, belum semaksimal Glibenklamid dosis 0,5 mg/kgBB [14].

Eichhornia crassipes (Mart.) Solms dan *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore memiliki efek penurunan glukosa darah yang lebih cepat dibandingkan dengan ekstrak tunggal, tetapi pemberian kombinasi menyebabkan efek hipoglikemik yang tinggi [20].

TABEL 2. Studi *In Vitro* Kombinasi Tanaman Obat Antidiabetes

No.	Tanaman	Metabolit sekunder	Konsentrasi	Referensi
1	Bunga Turi Merah	Flavonoid, Saponin, Tanin, Polifenol, Triterpenoid.	Serbuk bunga telang dan serbuk turi merah sebesar 100 gram	[24]
	Bunga Telang	Alkaloid, Flavonoid, Tanin, Polifenol, Triterpenoid.	menggunakan etanol 70%	
2	Ekstrak Jombang	Asam klorogenat, Asam hidroksisinamat, Luteolin, Tanin, Quercetin, Asam heksadekanoat, Oleoyl ethanolamide	40 g sampel bubuk kasar dimasukkan ke dalam bidal selulosa dan diekstraksi dengan 400 ml pelarut	[23]
	Pare	Luteolin, Cucurbitacin A, B dan E, Momordicoside G dan K, Asam Oleanolic, Tanin, Asam heksadekanoat, Oleoyl ethanolamide	ekstraksi. Kombinasi polih herbal mencapai 100µg/ml	

Dengan EC_{50} 13,5437 ppm, ekstrak etanol bunga telang dan bunga turi merah rasio 2:1 merupakan kombinasi antidiabetes yang paling optimal dan lebih efektif daripada ekstrak etanol bunga turi merah (EC_{50} 13,7328 ppm) atau bunga telang (EC_{50} 13,6929 ppm) secara terpisah.

Kombinasi polih herbal, pada IC yang sangat rendah 50 nilai ($2.77 \pm 0,16$ dan $28,82 \pm 0,67$ mg/ml). Dalam penelitian ini, ekstrak jombang dan pare secara aktif menunjukkan sifat antidiabetes *in vitro* dibandingkan dengan ekstrak pelarut lainnya. Kombinasi ekstrak aktif ini menunjukkan aktivitas antidiabetes yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak tunggal.

Beberapa senyawa fitokimia yang dapat mengobati diabetes melitus dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2, antara lain :

Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa dengan efek antidiabetes yang bekerja dengan cara menurunkan tingkat glukosa darah. Senyawa ini berfungsi sebagai penghambat enzim α -glukosidase, maltase, serta α -amilase. Selain itu, flavonoid juga mampu merangsang proses pengambilan glukosa oleh otot melalui modulasi GLUT-4 [25].

Alkaloid

Senyawa alkaloid merupakan bahan aktif bahan alami dengan aksi hipoglikemik. Alkaloid telah terbukti memiliki kapasitas regeneratif, dan ekstrak alkaloid telah terbukti memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Alkaloid juga merangsang saraf simpatis (simpatomimetik) dan meningkatkan sekresi insulin [26].

Saponin

Senyawa saponin ini dapat menghambat enzim α -glukosidase sehingga menjadi agen antidiabetes yang efektif. Enzim α -glukosidase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah karbohidrat menjadi glukosa. Oleh karena itu, penghambatan enzim α -glukosidase menurunkan kadar glukosa dalam darah menghasilkan efek hipoglikemik [27].

Fenolik

Senyawa fenolik adalah kelompok fitokimia antioksidan terbesar yang ditemukan pada tumbuhan. Senyawa fenolik serta flavonoid merupakan senyawa yang berperan sebagai penangkal radikal bebas. Senyawa ini ditemukan di banyak tanaman dan buah-buahan [28].

Tanin

Tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan memiliki efek antidiabetes, Senyawa antioksidan berpotensi sebagai agen antidiabetes yang mencegah oksidasi glukosa pada darah. Karena senyawa tersebut membantu sel jaringan mengubah glukosa menjadi bentuk yang dapat disimpan, disebut glikogen, senyawa tanin meningkatkan produksi gula

dan dapat menurunkan kadar gula darah lebih cepat. Semakin banyak senyawa tanin yang ada, semakin meningkat pula aktivitas glikogenesis yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa dalam darah [29].

Triterpenoid

Menurut Gutierrez, triterpenoid bertindak sebagai agen antidiabetes dengan menstimulasi sel β pankreas yang bergantung pada insulin untuk melindunginya dari stres oksidatif, dan juga dapat berperan sebagai anti insulin resisten [30].

Senyawa yang terkandung dalam kombinasi tanaman antidiabetes, dari 18 artikel ditemukan 11 artikel yang memiliki kandungan flavonoid. Penurunan kadar glukosa darah terdapat perbedaan tergantung tanaman, dosis, pelarut yang digunakan pada saat ekstraksi, dan durasi pemberian perlakuan.

Berdasarkan hasil penelitian bahwa tidak semua uji aktivitas antidiabetes yang dilakukan disertai dengan uji konsentrasi atau kandungan ekstrak yang diuji. Padahal uji ini penting untuk mendapatkan wawasan tentang metabolit sekunder yang ada dalam ekstrak uji. Pencarian data kandungan metabolit sekunder dari penelitian lain tidak menjamin bahwa ekstrak dari penelitian lain benar-benar sama dengan ekstrak yang diuji aktivitasnya. Perbedaan letak sumber tumbuhan, cara ekstraksi dan pelarut ekstraksi dapat mengakibatkan perbedaan konsentrasi metabolit sekunder pada ekstrak yang dihasilkan.

Interaksi kombinasi bahan aktif sangat mungkin terjadi. Menurut [31] Penggunaan terapi kombinasi dapat menyebabkan adanya efek sinergis obat dan meningkatkan efikasi pada suatu terapi, namun terapi kombinasi juga dapat meningkatkan efek samping. Seperti pada artikel jurnal yang menyebutkan bahwa diperkirakan terjadinya interaksi obat kombinasi tanaman mentimun (*Cucumis sativus*) dan kacang panjang (*Vigna sinensis*) [8].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan aspek farmakologi kombinasi ekstrak tanaman memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes, namun memiliki mekanisme berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan senyawa yang terkandung dalam kombinasi tanaman antidiabetes, dari 18 artikel ditemukan 11 artikel yang memiliki kandungan flavonoid. Penurunan kadar glukosa darah terdapat perbedaan tergantung tanaman, dosis, pelarut yang digunakan pada saat ekstraksi, dan durasi pemberian perlakuan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada keluarga, segenap pembimbing serta civitas akademika Universitas Al-Irsyad Cilacap.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association, "Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers," *Clin. Diabetes a Publ. Am. Diabetes Assoc.*, vol. 35, no. 1, 2017.
2. I. M. O. A. Parwata, *Obat Tradisional [Diktat]*. Bukit Jimbaran: Universitas Udayana, 2016.
3. R. Singh, T. Arif, I. Khan, and P. Sharma, "Therapeutic Sciences Phytochemicals in antidiabetic drug discovery," *J. Biomed. Ther. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–33, 2014.
4. W. Kooti, M. Forokhipour, Z. Asadzadeh, D. Ashtary-Larky, and M. Asadi-Samani, "The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review," *Electron. physician*, vol. 8(1), pp. 1832–1842, 2016, doi: 10.19082/1832.
5. BPOM RI, "Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2014." Jakarta, pp. 1–16, 2014.
6. S. P. Borikar, N. G. Kallewar, D. K. Mahapatra, and N. G. Dumore, "Dried flower powder combination of Clitoria ternatea and Punica granatum demonstrated analogous anti-hyperglycemic potential as compared with standard drug metformin: In vivo study in Sprague Dawley rats," *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 8, no. 11, pp. 75–79, 2018, doi: 10.7324/JAPS.2018.811111.
7. A. Safitri and hazimah fithryyah Mardatillah, "Uji Efektivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Dan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Pada Tikus Jantan Putih Sebagai Hewan Percobaan," *J. Farm. dan Herb.*, vol. 4, no. 2, 2022.
8. Y. P. L. Tobing, Robiyanto, and R. Sari, "MENTIMUN (*Cucumis sativus* Linn.) DAN JUS KACANG PANJANG (*Vigna sinensis* (L.) Savi Ex Has.) PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI SUKROSA," *J. Penelit. dan Pengemb. Borneo Akcaya*, vol. 3, no. 2, 2016.
9. Suntoro, R. Susanti, and Robiyanto, "UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA KOMBINASI JUS MENTIMUN (*Cucumis sativus*) DAN TOMAT (*Solanum lycopersicum* L) TERHADAP TIKUS WISTAR JANTAN," *J. Penelit. dan Pengemb. Borneo Akcaya*, vol. 4, no. 1, pp. 16–23, 2017.

10. Yusni, B. akbar Akbar, Rezania, and R. Fahlevi, "Penurunan Kadar Gula Darah Akibat Pemberian Ekstrak Manggis (*Garcinia mangostana*) dan Tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada Tikus Diabetes," *Glob. Med. Heal. Commun.*, vol. 5, no. 1, 2017.
11. D. Prabaningsih, Yuliet, and R. Hardani, "POTENSI EFEK HIPOGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL UMBI BAWANG HUTAN (*Eleutherine bulbosa*) DAN KULIT BATANG KAYU MANIS DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN DAN TOLERANSI GLUKOSA," *Galen. J. Pharm.*, vol. 2, no. 1, pp. 8–17, 2016.
12. N. Fitriani and P. Erlyn, "Aktivitas Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Ciplukan (*Physalis angulata*) dan Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis*) pada Tikus Diabetes," *Syifa' Med.*, vol. 9, no. 2, 2019.
13. Sukmawati, A. Emelda, and Y. R. Astriani, "Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) sebagai Antidiabetes Oral pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)," *Pharm. J. Indones.*, vol. 4, no. 1, 2018.
14. C. Teodhora, A. E. Nugroho, and G. P. Widodo, "Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dan Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Pada Tikus Diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid Antidiabetic Activity Combination Of Ethanolic Extract Of Piper crocatum Leav," *Sainstech Farma*, vol. 10, no. 2, 2017.
15. U. T. Fatmala, D. R. Apriyanto, and Nurbaiti, "Efektivitas Kombinasi Ekstrak Daun *Annona Muricata* L . Dan *Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar," *Tunas Med. J. Kedokt. Kesehat.*, vol. 4, no. 2, 2018.
16. E. Safarini, E. W. Kusuma, and D. I. Anggraini, "Uji Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L.) Dan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan," *J. Farm. Sains dan Prakt.*, vol. 5, no. 2, 2019.
17. D. A. Zen and O. Pramiastuti, "EFEK HIPOGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL *Momordica charantia* DAN *Apium graveolens* DENGAN INDUKSI GLUKOSA," *Parapemikir J. Ilm. Farm.*, vol. 8, no. 1, 2019.
18. P. Santoso, K. A. Adrianta, and N. P. S. Sugiantari, "KOMBINASI ANTIDIABETES EKSTRAK BUAH DEWANDARU (*Eugenia uniflora* L.) DAN EKSTRAK DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)," *J. Ilm.*

- Medicam.*, vol. 4, no. 1, pp. 66–70, 2018.
19. D. I. Anggaraini, E. W. Kusuma, and N. R. Murti, “Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Bunga Turi Merah (*Sesbania grandiflora* L.) dan Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) secara In Vitro In Vitro Antidiabetic Activity Combination of Ethanol Extract of Red Agathi,” *urnal Farm. Sains dan Terap.*, vol. 9, no. 2, 2022, doi: 10.33508/jfst.v9i2.3776.
 20. A. Priyoherianto, P. R. Suci, P. R. C. Fatimah, and A. N. Wijayanti, “UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN ECENG GONDOK (*Eichhornia crassipes* (Mart.)Solms) DAN DAUN SINTRONG (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) PADA MENCIT,” *J. Insa. Farm. Indones.*, vol. 4, no. 1, pp. 44–53, 2021, doi: 10.36387/jifi.v4i1.902.
 21. Wahyuni, H. Kasmawati, and N. Rahmayani, “Efek Antihiperlikemik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn.) serta Kombinasinya pada Mencit Jantan (*Mus musculus*),” *Pharmauho Maj. Farm. Sains, dan Kesehat.*, vol. 1, no. 1, pp. 16–19, 2015.
 22. A. L. Sunarwidhi, S. Sudarsono, and A. E. Nugroho, “Hypoglycemic effect of combination of *Azadirachta indica* A. Juss. and *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. ethanolic extracts standardized by rutin and quercetin in alloxan-induced hyperglycemic rats,” *Adv. Pharm. Bull.*, vol. 4, no. Suppl 2, pp. 613–618, 2014, doi: 10.5681/apb.2014.090.
 23. N. Perumal, M. Nallappan, S. Shohaimi, N. K. Kassim, T. T. Tee, and Y. H. Cheah, “Synergistic antidiabetic activity of *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H.Wigg and *Momordica charantia* L. polyherbal combination,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 145, no. 112401, 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2021.112401.
 24. F. Wediasari, G. A. Nugroho, Z. Fadhilah, B. Elya, H. Setiawan, and T. Mozef, “Hypoglycemic Effect of a Combined *Andrographis paniculata* and *Caesalpinia sappan* Extract in Streptozocin-Induced Diabetic Rats,” *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/8856129.
 25. A. Anggraini, “MANFAAT ANTIOKSIDAN DAUN SALAM TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN PENURUNAN APOPTOSIS NEURON DI HIPPOCAMPUS OTAK TIKUS YANG MENGALAMI DIABETES,” *J. Med. Hutama*, vol. 02, no. 01, 2020.