

# POTENSI CAMPURAN EKSTRAK AIR DAUN SALAM (*SYZYGIUM POLYANTHUM*) DAN DAUN SAMBILOTO (*ANDROGRAPHIS PANICULATA*) SEBAGAI TERAPI ADJUVAN DALAM TATALAKSANA PENYAKIT DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA

Adinda Nezma Meidina,<sup>1</sup> Nafilah Ramadhanti,<sup>1</sup> Akbar Triandra,<sup>1</sup> Yolanda  
Delia Putri,<sup>1</sup> Rajwa Fairuz Putri Muftaridi,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Dokter/Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya,  
Palembang

## Korespondensi:

*Adinda Nezma Meidina*

## Email Korespondensi:

*adindanezmameidina@gmail.com*

## Riwayat Artikel

Diterima: 16-07-2024

Selesai revisi: 31-03-2025

## DOI :

10.53366/jimki.v11i3.772

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik yang terus mengalami peningkatan prevalensi setiap tahunnya terutama di Indonesia. Dalam mekanisme molekuler, DMT2 berkaitan erat dengan stres oksidatif dan inflamasi. *Literature review* ini bertujuan meninjau lebih lanjut potensi dari campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* sebagai terapi adjuvant penyakit DMT2 di Indonesia. **Metode:** Literatur dicari menggunakan situs pencarian *Google Scholar*, *Scopus*, *ResearchGate*, dan NCBI. Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk mengeliminasi literatur yang tidak berkaitan sehingga diperoleh 23 literatur. **Simpulan:** Campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* atau dikombinasikan dengan obat konvensional dalam tata laksana DMT2 menunjukkan efek antidiabetes yang signifikan.

**Kata Kunci:** “*Andrographis paniculata*”, “Antidiabetes”, “Diabetes Melitus Tipe 2 [MeSH]”, dan “*Syzygium polyanthum*”.

# POTENTIAL OF A MIXTURE OF BAY LEAF (*SYZYGIUM POLYANTHUM*) AND SAMBILOTO LEAF (*ANDROGRAPHIS PANICULATA*) WATER EXTRACT AS ADJUVANT THERAPY IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN INDONESIA

## ABSTRACT

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder that continues to increase in prevalence every year, especially in Indonesia. In molecular mechanisms, T2DM is closely related to oxidative stress and inflammation. This literature review is intended to further examine the potential of a mixture of aqueous extracts of *S. polyanthum* and *A. paniculata* leaves as an adjuvant therapy for T2DM in Indonesia.

**Methods:** Literature was searched using Google Scholar, Scopus, ResearchGate, and NCBI search sites. Inclusion and exclusion criteria were used to eliminate unrelated literature, resulting in 23 pieces of literature.

**Discussion:** Based on phytochemical screening, *S. polyanthum* leaves and *A. paniculata* leaves contain compounds with beneficial effects in modulating the metabolic profile of T2DM patients by reducing oxidative stress, inhibiting  $\alpha$ -glycosidase, increasing insulin levels, regenerating pancreatic  $\beta$ -cells, increasing glycolytic enzyme activity, and reducing pro-inflammatory biomarker levels.

**Conclusion:** The mixture of aqueous extracts of *S. polyanthum* and *A. paniculata* leaves or combined with conventional drugs in the treatment of T2DM showed significant antidiabetic effects.

**Keywords:** “*Andrographis paniculata*”, “Antidiabetic”, “*Syzygium Polyanthum*”, and “Type 2 Diabetes Mellitus [MeSH]”.

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik yang menjadi penyebab kematian terbesar ke-9 di dunia dengan lebih dari 1 juta kasus kematian setiap tahunnya<sup>[1]</sup>. Pada tahun 2017, setidaknya ada 462 juta orang dengan DMT2 atau setara dengan 6,28% populasi di seluruh dunia. Prevalensi penderita DMT2 terus mengalami peningkatan setiap tahunnya dan diproyeksikan akan meningkat menjadi 7.079 per 100.000 individu pada tahun 2030. Berdasarkan data epidemiologis dari dataset Global Burden of Disease (GBD), Indonesia dan negara-negara di Asia Tenggara lainnya terus mengalami kenaikan peringkat penduduk dengan penderita diabetes selama dua dekade

terakhir. Angka ini menunjukkan potensi DMT2 sebagai ancaman kesehatan global terutama di Indonesia mengingat prevalensinya yang terus mengalami peningkatan setiap tahunnya<sup>[1]</sup>.

DMT2 dapat timbul karena terjadi resistensi insulin, defisiensi sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, atau bahkan keduanya. Dalam mekanisme molekuler, DMT2 berkaitan erat dengan stres oksidatif dan inflamasi. Pada keadaan diet tinggi glukosa akan terjadi aktivasi enzim pengoksidasi kuat yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Disfungsi metabolisme ini juga dapat mengakibatkan produksi ROS dalam jumlah besar di mitokondria<sup>[2]</sup>. Selain itu, defisiensi adiponektin dan leptin atau resistensi leptin pada kondisi kelebihan berat badan juga terbukti

sebagai faktor risiko independen dalam pengembangan penyakit DMT2<sup>[3]</sup>.

Pengobatan diabetes dapat berlangsung dalam waktu yang lama, bahkan seumur hidup untuk mencegah agar penyakit ini tidak berkembang ke arah komplikasi. Tindakan terapeutik diabetes terus dikembangkan, tetapi sampai saat ini terapi umumnya dilakukan dengan pemberian obat antidiabetes konvensional yang masih memiliki efek samping terutama dalam penggunaan jangka panjang<sup>[4]</sup>. Oleh karena itu, diperlukan suatu bentuk terapi adjuvan minim efek samping dalam manajemen penyakit DMT2.

Indonesia merupakan negara dengan tingkat biodiversitas yang tinggi salah satunya dalam ragam tanaman-tanaman herbal. Sampai saat ini, telah banyak tanaman-tanaman herbal yang dimanfaatkan sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana penyakit diabetes melitus tipe 2<sup>[5]</sup>. Studi sebelumnya menunjukkan adanya efek menguntungkan dari pemberian ekstrak air daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak air daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada profil metabolik pasien DMT2<sup>[21,22,23]</sup>.

*Literature review* ini bertujuan memberikan narasi tinjauan pustaka dari penelitian *in vitro*, *in vivo*, dan *randomized controlled trial* (RCT) seputar efek ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* pada profil metabolik tikus diabetes atau pasien DMT2. Sepengetahuan kami, ini adalah *literature review* pertama yang menilai potensi campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana penyakit DMT2 di Indonesia.

## 2. METODE

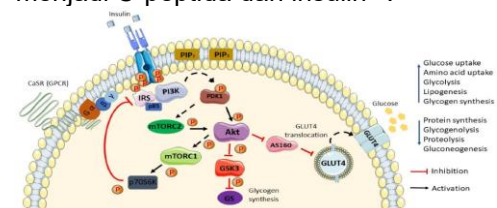
Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah *literature review* dengan menggunakan kata kunci "*Andrographis paniculata*", "Antidiabetes", "Diabetes Melitus Tipe 2 [MeSH]", dan "*Syzygium polyanthum*". Pencarian literatur dilakukan menggunakan mesin pencari berupa *Google Scholar*, *Scopus*, *ResearchGate*, dan *NCBI*. Kriteria inklusi pada pencarian literatur ini yaitu jurnal penelitian eksperimental secara *in vitro*, *in vivo*, dan RCT dengan ketentuan publikasi dalam

kurun waktu 10 tahun terakhir. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan ialah jurnal berbahasa Indonesia dan Inggris. Dari hasil pencarian literatur, evaluasi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan dengan menilai judul, abstrak sebagai langkah awal, kemudian teks lengkap ditinjau apabila terdapat korelasi kata kunci satu sama lain pada jurnal sehingga dapat mendukung penulisan deskripsi atau analisis pada *literature review* ini. Dari hasil pencarian literatur menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 23 jurnal yang digunakan dalam karya ini.

## 3. PEMBAHASAN

### Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

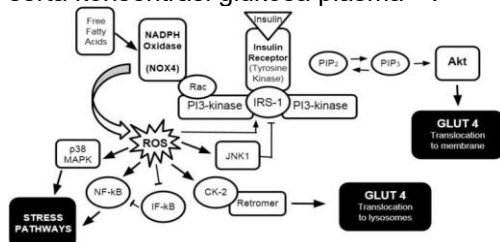
Insulin merupakan hormon krusial dalam metabolisme secara normal. Insulin disekresi oleh sel  $\beta$  pankreas yang berada di pulau Langerhans. Sel  $\beta$  memproduksi insulin yang disintesis sebagai preproinsulin. Selama proses maturasi, preproinsulin mengalami modifikasi konformasi yang dilakukan dengan bantuan beberapa protein di retikulum endoplasma untuk menghasilkan proinsulin. Selanjutnya, proinsulin akan ditranslokasi dari retikulum endoplasma menuju aparatus golgi yang kemudian masuk ke dalam vesikel sekretorik imatur dan dipecah menjadi C-peptida dan insulin<sup>[6]</sup>.



**Gambar 1.** Jalur persinyalan insulin normal <sup>[7]</sup>.

Sel  $\beta$  memiliki kemampuan untuk merasakan perubahan dalam konsentrasi glukosa plasma dan memberi respons dengan melepaskan sejumlah insulin sesuai kebutuhan saat itu. Jalur persinyalan reseptor insulin secara normal dimulai dengan pengikatan insulin pada reseptor tirosin kinase insulin. Selanjutnya, reseptor insulin akan memfosforilasi *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS) yang nantinya memfosforilasi PI3-kinase (PI3K). PI3K kemudian memfosforilasi *phosphatidylinositol bisphosphate* (PIP2)

dan mengaktifkan protein kinase B (Akt) [7,8]. Terakhir, sel otot rangka dan adiposit akan merespons insulin dengan meningkatkan ekspresi transporter glukosa 4 (GLUT4) di membran plasma sel sehingga memungkinkan sel untuk menyerap glukosa ekstraselular dan menurunkan kadar glukosa interstitial serta konsentrasi glukosa plasma [8].



**Gambar 2.** Jalur persinyalan insulin tingkat tinggi [9].

Pada lingkungan nutrisi yang tinggi terjadi peningkatan jalur persinyalan insulin tingkat tinggi yang dalam regulasinya melibatkan protein yang berbeda daripada jalur normal. Protein tersebut adalah suatu enzim pengoksidasi kuat yang menghasilkan ROS dan dikenal sebagai *NADPH oxidase 4 (NOX4)* [9]. Peningkatan ROS akan mengaktifasi *Casein kinase-2 (CK2)* yang selanjutnya mengaktifasi retromer. Retromer akan memberi sinyal ke distal trans-Golgi yang kemudian menyebabkan GLUT4 diangkut ke lisosom untuk didegradasi yang pada kondisi normal seharusnya ditranslokasi ke membran plasma. Hal ini menyebabkan pergeseran ke bawah dalam ekspresi protein GLUT4 yang khususnya menonjol di kompartemen penyimpanan GLUT4 yang responsif terhadap insulin. Dengan demikian, glukosa ekstraseluler akhirnya gagal diserap dan kadar glukosa intravaskular akan tetap tinggi di lingkungan oksidatif [2,10].

Selain itu, mitokondria juga menjadi kontributor oksidasi dalam sel. Hal ini dikarenakan pasokan glukosa yang meningkat dalam diet tinggi gula menyebabkan mitokondria memiliki lebih banyak substrat yang tersedia untuk membuat ATP. Akibatnya, mitokondria menjadi hiperaktif dan produksi produk sampingan berupa ROS juga meningkat. Peningkatan kadar ROS tersebut menginduksi jalur stres dalam sel yang pada akhirnya menyebabkan umpan

balik positif hiperinsulinemia dan desensitisasi sel terhadap glukosa [2].

Obesitas merupakan faktor yang menyebabkan gangguan metabolisme dan berkontribusi terhadap propagasi stres oksidatif. Hal ini karena asam lemak bebas akan mempercepat fusi mitokondria dan meningkatkan produksi ROS. Selanjutnya, akumulasi jaringan adiposa akan menginduksi pelepasan adipokin sehingga terjadi inflamasi sistemik [10].

Produksi ROS dan produk sampingan berupa ROS dari mekanisme metabolik sebelumnya dapat menyebabkan gangguan sensitivitas insulin melalui perubahan struktural dan fungsional pada molekul insulin yang menurunkan bioaktivitasnya dan pada akhirnya berkontribusi terhadap kondisi resistensi insulin. Resistensi insulin atau penurunan respons seluler terhadap stimulasi insulin di jaringan perifer menjadi faktor predisposisi dari diabetes melitus tipe 2 [2,8].

### Tatalaksana Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia

Berdasarkan pedoman dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), penatalaksanaan diabetes melitus (DM) meliputi penerapan pola hidup sehat dan intervensi farmakologis dengan pemberian obat antihiperlipemik secara oral dan/atau disuntikkan. Pemberian metformin secara oral merupakan pilihan pertama dari intervensi tatalaksana penyakit DM2 yang berperan dengan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, mengurangi glukoneogenesis, dan memperbaiki pengambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin bekerja efektif pada pemberian dosis 500-1000 mg/hari serta dikonsumsi 1-3 kali sehari dengan dosis maksimum 2500 mg/hari [11].

Metformin memiliki efek samping utama, di antaranya diare, defisiensi vitamin B12, dan dispepsia. Selain itu, metformin juga dapat menyebabkan asidosis laktat, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal, gangguan hati berat, atau komplikasi *cerebrovascular system (CVS)* lainnya yang menyebabkan rendahnya kadar oksigen dalam sirkulasi sehingga dosis pemberian metformin harus diturunkan

pada penderita gangguan dan penyakit tersebut<sup>[11]</sup>.

Jika target hemoglobin A1c (HbA1c) belum tercapai pada modifikasi gaya hidup dan pemberian obat metformin maka pasien harus menerima intervensi DMT2 lainnya yang umum digunakan yakni glibenclamide (glyburide). Glibenclamide merupakan sulfonilurea generasi kedua dan bekerja sebagai agen hipoglikemik oral pertama yang dikembangkan dalam perawatan yang berhubungan dengan DMT2. Glibenclamide dapat mengurangi BGL melalui peningkatan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas sehingga meningkatkan kadar insulin dalam plasma. Obat ini secara spesifik akan berikatan dengan reseptor sulfonilurea-1 (SUR1) pada membran sel  $\beta$  dan memblokir *potassium ATP-dependent channel* di membran sel  $\beta$  sehingga menyebabkan sel terdepolarisasi dan akhirnya terjadi pelepasan insulin<sup>[12]</sup>.

Glibenclamide efektif diberikan pada dosis 2,5-5 mg/hari. Obat ini memiliki efek samping utama yakni hipoglikemik dengan merangsang pankreas untuk mengeluarkan insulin. Hipoglikemia yang diinduksi glibenclamide lebih mungkin terjadi pada orang tua, pasien dengan kebiasaan makan yang tidak teratur, dan pasien dengan gangguan ginjal (*creatinine clearance* <50 ml/menit). Oleh karena itu, pemberian dosis lebih dari 10 mg/hari kurang dianjurkan<sup>[12]</sup>.

#### **Potensi Kandungan Senyawa Ekstrak Air Daun *S. polyanthum* pada Penyakit DMT2**

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman herbal yang banyak ditemukan di Indonesia<sup>[5]</sup>. Ekstrak air daun *S. polyanthum* memiliki potensi terapi adjuvan sebagai antidiabetes, antiinflamasi, dan antioksidan. Skrining fitokimia yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak air daun *S. polyanthum* memiliki kandungan senyawa tanin, flavonoid, alkaloid, dan terpenoid. Masing-masing senyawa telah terbukti memiliki potensi efek antidiabetes<sup>[13]</sup>.

Sebuah penelitian melaporkan bahwa pemberian senyawa tanin yang diambil dari ekstrak kulit kayu *Syzygium mundagam* secara signifikan

mengurangi kadar glukosa darah (BGL) pada model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ). Senyawa tanin mampu mengurangi stres oksidatif pada tikus diabetes yang diinduksi STZ dengan mendonorkan hidrogen dan mengurangi aktivitas radikal bebas<sup>[14]</sup>.

Studi lain menunjukkan adanya aktivitas antihiperlipidemik dari senyawa flavonoid pada tikus diabetes yang diinduksi STZ melalui beberapa mekanisme aksi yang disebabkan oleh penghambatan  $\alpha$ -glukosidase dan peningkatan kadar insulin. Daun *S. polyanthum* diketahui memiliki kandungan senyawa flavonoid jenis quercetin. Dalam suatu studi menyebutkan quercetin yang terdapat pada biji *Syzygium cumini* dapat meregenerasi sel  $\beta$  pankreas sehingga dapat memicu terjadinya peningkatan sekresi insulin<sup>[15]</sup>.

Senyawa alkaloid daun *S. polyanthum* jenis *polyhydroxyalkaloid* diketahui memiliki potensi antidiabetes pada tikus yang diinduksi STZ melalui mekanisme aksi dalam mengurangi transportasi glukosa, menghambat sintesis glukosa, dan meningkatkan oksidasi glukosa. Selain itu, pemberian triterpenoid jenis squalene pada daun *S. polyanthum* juga diketahui berperan dalam mekanisme penurunan BGL puasa melalui penghambatan  $\alpha$ -glukosidase<sup>[16]</sup>.

Sebuah studi RCT terbaru telah dilakukan dengan menggunakan sampel 12 relawan yang merupakan pasien rawat jalan penderita DMT2 di Puskesmas Glugur Darat, Medan. Pasien DMT2 tersebut diberikan ekstrak etanol daun *S. polyanthum* (EESP) dan diformulasi dalam bentuk kapsul (berat 350 mg) serta placebo secara acak selama 14 hari. Pada penelitian ini melaporkan bahwa pengobatan EESP 350 mg efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa pada pasien DMT2 dalam pengamatan 14 hari. Hal ini terkait dengan efek EESP yang menurunkan kadar indikator stres oksidatif malondialdehid (MDA) lebih besar dibandingkan placebo selama 14 hari pengamatan<sup>[17]</sup>.

### Potensi Kandungan Senyawa Ekstrak Air Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada Penyakit DMT2

Daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman herbal lokal dari Indonesia khususnya pulau Jawa yang biasa digunakan untuk tujuan terapeutik salah satunya dalam terapi manajemen kontrol glikemik. Studi sebelumnya telah melakukan skrining fitokimia pada ekstrak daun *A. paniculata* dan menunjukkan adanya kandungan senyawa fenolik, flavonoid, glikosida, terpenoid, dan saponin. Senyawa-senyawa tersebut juga diketahui memiliki efek antidiabetes pada DMT2 [18].

Daun *A. paniculata* merupakan tanaman herbal yang kaya polifenol terikat dan bebas. Sebuah studi sebelumnya menunjukkan potensi antioksidan in vitro oleh kandungan flavonoid dan fenolik pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Fenolik pada daun *A. paniculata* diyakini telah menunjukkan efek antihiperlikemik melalui peningkatan aktivitas enzim glikolitik dan kadar insulin, mengurangi stres oksidatif, serta menyebabkan penurunan kadar biomarker pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF $\alpha$ ) dan *Interleukin-6* (IL-6). Studi tersebut juga menyebutkan potensi ekstrak fenolik bebas dari daun *A. paniculata* lebih menjanjikan sebagai agen antihiperlikemik jika dibandingkan dengan ekstrak fenolik terikatnya [18].

Daun *A. paniculata* memiliki kandungan terpenoid utama yakni andrografolida. Andrografolida merupakan suatu konstituen paling aktif dari daun *A. paniculata* yang menunjukkan adanya aktivitas penghambatan glukosidase. Sebuah studi mensintesis turunan baru dari andrografolida yang dinamakan AL-1 dengan mengkonjugasikan andrografolida dan asam lipoat. Studi tersebut melaporkan adanya efek hipoglikemik yang signifikan pada tikus yang diinduksi STZ dengan meningkatkan perlindungan morfologi pulau pankreas dari kerusakan oksidatif yang diinduksi glukosa tinggi melalui pengaturan jalur persinyalan *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer* sel B (NF- $\kappa$ B) teraktivasi [19].

Selain itu, senyawa saponin merupakan aktivator alami AMP-

*activated protein kinase* (AMPK) yang berperan dalam regulasi homeostasis metabolik dalam modulasi sensitivitas insulin hati dan otot. Sebuah penelitian melaporkan bahwa perlakuan ekstrak air daun *A. paniculata* efektif dalam mengembalikan profil metabolisme yang terganggu pada tikus obesitas yang mengalami diabetes menjadi kembali normal [20].

### Potensi Campuran Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada Penyakit DMT2 di Indonesia

Daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* merupakan tanaman herbal yang banyak digunakan sebagai obat tradisional. Potensi ekstrak daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* terbukti mengandung senyawa-senyawa antioksidan yang dipercaya memiliki kebermanfaatan dalam terapi adjuvan penyakit DMT2. Beberapa studi telah dilakukan untuk membuktikan adanya potensi dari campuran ekstrak kedua tanaman herbal ini. Studi sebelumnya melaporkan bahwa perbandingan 6:1 dari dua ekstrak air daun *A. paniculata* dan daun *S. polyanthum* menunjukkan efek antidiabetes dengan meningkatkan perlindungan pulau pankreas pada tikus jantan diabetes yang diinduksi aloksan [21].

Studi yang dilakukan pada pasien DMT2 di Poliklinik Pengobatan Tradisional Indonesia RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, juga melaporkan potensi tablet campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* dalam mekanisme penurunan *fasting plasma glucose* (FPG) secara signifikan selama 4 minggu pengobatan pasien dengan campuran ekstrak tersebut [22].

Studi lainnya yang menggunakan pemodelan obat herbal dan dikenal sebagai Synacinn yang memiliki lima kandungan tanaman herbal dengan dua diantaranya adalah ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* melaporkan adanya aktivitas antihiperlikemik melalui penurunan glukosa darah, trigliserida total, dan kadar kolesterol secara efektif pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Namun, Synacinn pada 250 (bid)mg kg<sup>-1</sup> diketahui meningkatkan gejala patofisiologis

diabetes, seperti polifagia, polidipsia, dan penurunan berat badan <sup>[23]</sup>.

### **Potensi Campuran Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai Terapi Adjuvan Kombinasi Obat Konvensional Metformin dan Glibenclamide dalam Tatalaksana Penyakit DMT2 di Indonesia**

Berdasarkan studi yang dilakukan pada pasien DMT2 di Poliklinik Pengobatan Tradisional Indonesia RSUD Dr. Soetomo, Surabaya melaporkan bahwa setelah 8 minggu (kunjungan 3) pengobatan pasien dengan hanya campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* dosis 900 mg/hari tidak menghasilkan perubahan pada FPG. Berbeda halnya dengan pemberian dosis campuran ekstrak 900 mg/hari dan kombinasi pengobatan standar metformin dosis 1000 mg/hari memiliki efek penurunan kadar glukosa postprandial yang signifikan dalam delapan minggu. Studi ini juga menganjurkan pengurangan dosis metformin dan peningkatan dosis campuran ekstrak untuk menjamin efikasi dan keamanan dari terapi adjuvan ini dalam tata laksana penyakit DMT2 <sup>[22]</sup>.

Sebuah studi menyebutkan ekstrak air daun *S. polyanthum* dosis 200 mg/kgBB yang dikombinasikan dengan pengobatan konvensional jenis glibenclamide dosis 0,45 mg/kgBB pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan 150 mg/kgBB menunjukkan adanya penurunan signifikan dari BGL <sup>[21]</sup>. Tidak hanya itu, data tentang interaksi senyawa dalam ekstrak air daun *A. paniculata* dan obat konvensional telah dilaporkan memiliki sinergitas. Aksi senyawa ekstrak air daun *A. paniculata* terbukti menghambat aktivitas *Cytochrome P450 2C19* (CYP2C19) sehingga ekstrak air daun *A. paniculata* berpotensi mampu berinteraksi dengan beberapa obat antidiabetes seperti glibenclamide dan glimepiride, tetapi tidak dengan metformin <sup>[23]</sup>. Namun, dalam makalah ini belum ditemukan adanya studi yang membahas potensi sinergitas interaksi kedua ekstrak dan obat glibenclamide baik secara *in vitro*, *in vivo*, ataupun RCT.

### **Implikasi dalam Praktik Klinis dan Penelitian Lebih Lanjut**

Sepengetahuan kami, studi ini adalah *literature review* pertama yang membuktikan adanya potensi campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana penyakit DMT2 di Indonesia. Namun, kami tidak dapat memberikan rekomendasi karena bukti yang ada dalam *literature review* kami berasal dari sejumlah kecil penelitian. Perlu lebih banyak studi RCT yang membahas potensi campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* dalam tatalaksana DMT2.

*Literature review* ini meringkas bukti yang ada dan dapat digunakan untuk membantu membentuk desain percobaan di masa depan. Oleh karena itu, untuk mengurangi potensi bias dalam uji coba yang mengevaluasi efikasi dan keamanan dari penggunaan campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata*, peneliti dan penulis studi selanjutnya harus memastikan metodologi yang ketat dan pelaporan yang tepat dalam percobaan yang dilakukan.

### **Keterbatasan**

Kami mempertimbangkan keterbatasan dalam penelitian kami terutama dalam jumlah penelitian. Sejumlah kecil studi yang termasuk dalam *literature review* ini adalah batasan yang paling signifikan. Selain itu, *literature review* ini dibatasi dengan hanya memasukkan studi dengan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris serta telah dicari dengan empat *database* saja, dengan *keyword* tertentu yang digunakan untuk temuan kami. Hal ini menyebabkan langkah-langkah penyaringan artikel penelitian yang relevan mungkin belum diambil. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut harus membahas khasiat campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* sebagai terapi adjuvan kombinasi obat konvensional dalam tatalaksana DMT2 pada manusia juga dengan mempertimbangkan pada faktor demografis dan tingkat keparahan penyakit. Formulasi standar dan rejimen dosis disarankan langsung

membandingkan antara masing-masing hasil.

#### 4. KESIMPULAN

Campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* yang dikombinasikan dengan obat konvensional dalam tata laksana DMT2 menunjukkan efek antidiabetes yang signifikan. Campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* memiliki potensi sebagai terapi adjuvan yang menjanjikan dalam meminimalisir efek samping pengobatan konvensional dalam tata laksana DMT2. Namun, studi lebih lanjut dengan metodologi dan hasil yang komprehensif diperlukan untuk menentukan efikasi dan keamanan dari penggunaan campuran ekstrak air daun *S. polyanthum* dan daun *A. paniculata* jika dikombinasikan dengan obat konvensional antidiabetes lainnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Khan MA, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2019;10(1):107. doi:10.2991/jegh.k.191028.001.
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275.
3. Toejing P, Khampithum N, Sirilun S, Chaiyasut C, Lailerd N. Influence of lactobacillus paracasei HII01 supplementation on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Foods*. 2021;10(7):1455. doi:10.3390/foods10071455.
4. Khardori R, Nelson A, Gharaibeh S. Management of type 2 diabetes mellitus: A pathophysiologic approach. *Clinical Focus Series: Diabetes Mellitus*. 2018;37–37. doi:10.5005/jp/books/18021\_5
5. Pang G-M, Li F-X, Yan Y, Zhang Y, Kong L-L, Zhu P, et al. Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(1):78–85. doi:10.1097/cm9.0000000000000006
6. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*. 2018;98(4):2133–223. doi:10.1152/physrev.00063.2017
7. Zakaria NF, Hamid M, Khayat ME. Amino acid-induced impairment of insulin signaling and involvement of G-protein coupling receptor. *Nutrients*. 2021;13(7):2229. doi:10.3390/nu13072229
8. McKeegan K, Mason SA, Trewin AJ, Keske MA, Wadley GD, Della Gatta PA, et al. Reactive oxygen species in exercise and insulin resistance: Working towards personalized antioxidant treatment. *Redox Biology*. 2021;44:102005. doi:10.1016/j.redox.2021.102005
9. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal*. 2017;40(5):257–62. doi:10.1016/j.bj.2017.06.007
10. Ma J, Nakagawa Y, Kojima I, Shibata H. Prolonged insulin stimulation down-regulates glut4 through oxidative stress-mediated retromer inhibition by a protein kinase CK2-dependent mechanism in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological*

- Chemistry. 2014;289(1):133–42. doi:10.1074/jbc.m113.533240
11. Dr. dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD,K-EMD, FINASIM, FACP. Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. *Perkumpulan Endrokinologi Indonesia (PERKENI)*; 2021.
  12. Hussain A, Ali I, Khan AU, Khan TM. Glibenclamide-induced profound hypoglycaemic crisis: A case report. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2016;7(2):84–7. doi:10.1177/2042018816632440
  13. Hikmah N, Yuliet Y, Khaerati K. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*. 2016;2(1):24–30. doi:10.22487/j24428744.2016.v2.i1.5300
  14. Chandran R, Parimelazhagan T, George BP. Antihyperglycemic activity of the bark methanolic extract of *syzygium mundagam* in diabetic rats. *Alexandria Journal of Medicine*. 2017;53(4):317–24. doi:10.1016/j.ajme.2016.12.001
  15. Chagas VT, França LM, Malik S, Paes AM. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6. doi:10.3389/fphar.2015.00259
  16. Widyawati T, Yusoff N, Asmawi M, Ahmad M. Antihyperglycemic effect of methanol extract of *Syzygium polyanthum* (Wight.) leaf in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrients*. 2015;7(9):7764–80. doi:10.3390/nu7095365
  17. Widyawati T, Pase A, Daulay M, Sumantri IB. *Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp ethanol extract decreased malondialdehyde level in type 2 diabetic patients. *Pharmacognosy Journal*. 2021;13(6s):1557–61. doi:10.5530/pj.2021.13.198
  18. Jaiyesimi KF, Agunbiade OS, Ajiboye BO, Afolabi OB. Polyphenolic-rich extracts of *andrographis paniculata* mitigate hyperglycemia via attenuating  $\beta$ -cell dysfunction, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress in alloxan-induced diabetic wistar albino rat. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(2):1543–56. doi:10.1007/s40200-020-00690-2
  19. Li Y, Yan H, Zhang Z, Zhang G, Sun Y, Yu P, et al. Andrographolide derivative al-1 improves insulin resistance through down-regulation of NF-KB Signalling pathway. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(12):3151–8. doi:10.1111/bph.13118
  20. Akhtar M, Bin Mohd Sarib M, Ismail I, Abas F, Ismail A, Lajis N, et al. Anti-diabetic activity and metabolic changes induced by *andrographis paniculata* plant extract in obese diabetic rats. *Molecules*. 2016;21(8):1026. doi:10.3390/molecules21081026
  21. Widharna R, Ferawati, Tamayanti W, Hendriati L, Hamid I, Widjajakusuma E.

- Antidiabetic effect of the aqueous extract mixture of andrographis paniculata and syzygium polyanthum leaf. *European Journal of Medicinal Plants*. 2015;6(2):82–91. doi:10.9734/ejmp/2015/15601
22. Widjajakusuma EC, Jonosewojo A, Hendriati L, Wijaya S, Ferawati, Surjadhana A, et al. Phytochemical screening and preliminary clinical trials of the aqueous extract mixture of andrographis paniculata (Burm. f.) wall. ex nees and syzygium polyanthum (Wight.) Walp leaves in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Phytomedicine*. 2019;55:137–47. doi:10.1016/j.phymed.2018.07.002
23. Jutiviboonsuk A. The Role of Andrographis paniculata (Burm.f.) Wall. ex Nees in Drug Interactions. *Siriraj Med J* [Internet]. 2015 Aug. 31 [dikutip 19 Juli 2022];67(4). Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/sirirajmedj/article/view/5523>