



Pengaruh Penggunaan Kombinasi Habbatussauda (*Nigella sativa*) dan Glibenclamide pada Kadar Glukosa Darah

¹Feriandri Utomo, ²Puspita Jaya, ³Uly Astuti Siregar

^{1,2,3}Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrahman Pekanbaru, Riau, 28291

Email: feriandri.utomo@univrab.ac.id

ABSTRAK

Obat anti Diabetes Mellitus (DM) biasanya digunakan dalam jangka waktu lama, sehingga menimbulkan efek samping yang cukup besar. Pemberian kombinasi obat anti DM dilakukan untuk menghindari efek samping tersebut. Biji Habbatussauda (*Nigella sativa*) memiliki efek hipoglikemik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi Habbatussauda (*Nigella sativa*) dan Glibenclamide terhadap penurunan kadar glukosa darah. Desain penelitian ini adalah eksperimen menggunakan desain *pretest posttest with control group design*. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan aquadest, kelompok kontrol positif yang diberikan Aloksan sebagai induksi hiperglikemia dan obat anti DM Glibenclamide, kelompok perlakuan 1 diberi Aloksan dan Habbatussauda, dan kelompok perlakuan 2 diberi Aloksan dan kombinasi Glibenclamide dengan Habbatussauda. Analisis statistik dilakukan untuk menguji signifikansi perbedaan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan *Paired T Test* karena data berdistribusi normal. Uji perbedaan dianggap signifikan, jika $p < 0,05$. Glukosa darah pada kelompok perlakuan kombinasi Glibenclamide dan Habbatussauda menurun secara bermakna ($p=0,00$). Kombinasi Habbatussauda (*Nigella sativa*) dan Glibenclamide dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Kata Kunci: *habbatussauda, nigella sativa, glibenclamide, diabetes mellitus*

ABSTRACT

The use of anti-Diabetes Mellitus (DM) drugs usually lasts a long time with quite large side effects. Tablets with a combination of anti-DM drugs are used to avoid those side effects. Seeds of Habbatussauda (*Nigella sativa*) have a hypoglycemic effect. This study aims to learn the combination effect of Habbatussauda (*Nigella sativa*) and Glibenclamide on decreasing blood glucose levels. The design of this study was experimental using a pretest posttest with control group design. This study used 24 mice (*Mus musculus*) which were divided into 4 groups: the negative control group that was only given aquadest, the positive control group that was given Alloxan as an induction of hyperglycemia and anti-DM drug Glibenclamide, the treatment group 1 was given Alloxan and Habbatussauda, and the treatment group 2 was given Alloxan and a combination of Glibenclamide and Habbatussauda. Statistical analysis was carried out to test the differences in blood glucose level data before and after treatment using the Paired T Test. The difference test is considered significant if $p < 0.05$. Blood glucose in a combination of glibenclamide and Habbatussauda treatment group decreased significantly ($p = 0.00$). The combination of Habbatussauda (*Nigella sativa*) and Glibenclamide lowers blood glucose levels.

Keywords: *habbatussauda, nigella sativa, glibenclamide, diabetes mellitus*

Pendahuluan

Terdapat 175 juta orang dari 382 juta orang penderita Diabetes Mellitus (DM) di dunia belum terdiagnosis, sehingga belum menjalankan penatalaksanaan yang tepat dan beresiko untuk berkembang secara progresif menjadi komplikasi. Penderita DM di dunia akan meningkat menjadi 592 juta orang pada tahun 2035. International Diabetes Mellitus Federation Atlas menyatakan bahwa 415 juta orang dewasa di dunia menderita DM dan diprediksi pada tahun 2040 penderita DM akan meningkat menjadi 642 juta orang¹. DM dianggap sebagai salah satu pandemi yang paling mengkhawatirkan di abad kedua puluh satu sebelum munculnya pandemi COVID-19².

Beberapa obat anti DM cukup memberikan respon penurunan kadar glukosa darah, tetapi keamanan dan keefektifannya tetap memerlukan pengkajian lebih lanjut³. Penggunaan obat anti DM biasanya membutuhkan penggunaan jangka panjang dengan efek samping yang cukup besar seperti gangguan hati, sakit perut dan cedera ginjal⁴. Beberapa obat anti DM tidak selalu memberikan hasil yang baik dan menimbulkan efek samping yang serius seperti penambahan berat badan, hipoglikemia, masalah gastrointestinal, gangguan mikroarsitektur tulang, defisiensi biokimia vitamin B12, dan infeksi saluran kemih². Untuk mengurangi efek samping obat anti DM digunakan tablet dengan campuran obat anti DM glibenclamide dan metformin⁵.

Glibenklamid (glyburide) adalah obat anti-DM golongan sulfonilurea, yang menyebabkan sekresi insulin dengan mengikat

subunit pengatur SUR1 dari saluran kalium sensitif ATP sel beta pankreas⁶. Glibenklamid dimetabolisme secara signifikan oleh hati dan diekskresikan oleh ginjal. Glibenklamid memiliki durasi aksi yang panjang yang menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia berkepanjangan. Glibenklamid memiliki efek kardiovaskular yang serius, termasuk efek pada prakondisi iskemik dan penumpukan elevasi ST pada sindrom koroner akut⁷.

Beberapa penelitian telah meneliti salah satu tanaman obat, Habbatussauda (*Nigella sativa*) sebagai pengobatan komplementer dalam pengendalian DM. Habbatussauda terbukti dapat menurunkan kadar glukosa yang signifikan pada tes toleransi glukosa oral, glukosa plasma puasa, resistensi insulin, peningkatan insulin puasa serum, dan kadar hemoglobin A1c (HbA1c)⁸. Kerja insulin pada sel otot dan sel lemak dapat ditingkatkan oleh Habbatussauda, sehingga terjadi peningkatan pengambilan glukosa basal. Secara khusus, efek hipoglikemik Habbatussauda juga disebabkan kandungan Thymoquinone yang berperan sebagai antioksidan kuat bagi pankreas sebagai penghasil insulin⁹. Habbatussauda berperan dalam peningkatan kepekaan terhadap insulin, penghambatan amilase usus, penurunan adsorpsi elektrogenik glukosa dalam usus, pemicu jalur protein kinase teraktivasi adenosin monofosfat (AMPK) teraktivasi AMP dan amplifikasi transporter glukosa otot IV sebagai akibat dari peningkatan fosforilasi asetil-KoA karboksilase².

Pasien DM beresiko tinggi untuk mengonsumsi banyak obat (polifarmasi). Hal tersebut dilakukan untuk mengatasi penyakit

penyerta DM lainnya seperti Dislipidemia, Hipertensi, Depresi, dan lain-lain ditambah obat anti DM secara rutin. Habbatussauda direkomendasikan sebagai terapi tambahan untuk mengelola DM¹⁰. Kadar Glukosa darah diharapkan dapat lebih menurun pada pemberian kombinasi obat anti DM dan Habbatussauda¹¹. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh kombinasi Habbatussauda (*Nigella sativa*) dan Glibenclamide terhadap penurunan kadar glukosa darah.

Metode Penelitian

Desain penelitian ini adalah eksperimen dengan menggunakan desain *pretest posttest with control group design*. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif yang hanya diberi aquadest, kelompok kontrol positif yang diberi Aloksan sebagai penginduksi hiperglikemia dan obat anti DM Glibenclamide (0,65 mg/KgBB) /hari), kelompok perlakuan 1 diberi Aloksan dan Habbatussauda (0,011 ml/20 grBB), dan kelompok perlakuan 2 diberi Aloksan dikombinasikan dengan Glibenclamide (0,65 mg/kgbb/hari) dan Habbatussauda (0,011 ml/20 grbb).). Kriteria inklusi mencit yang digunakan dalam penelitian ini berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-25 g, sehat, aktif bergerak, jantan, tidak cacat dan tidak digunakan untuk penelitian lainnya. Kriteria eksklusi mencit adalah mencit sakit atau mati, kadar glukosa darah mencit setelah diinduksi Aloksan kurang dari 200 mg/dl.

Semua hewan uji diadaptasi selama 7 hari untuk menurunkan tingkat stres hewan uji dalam kondisi laboratorium. Kandang hewan diberi ventilasi dan penerangan yang cukup, selanjutnya kandang diberi serbuk gergaji. Hewan uji dipuaskan selama 10-12 jam. Setelah itu hewan uji pada kelompok kontrol positif dan 2 kelompok perlakuan diinjeksi secara intraperitoneal Aloksan 120 mg/kg BB untuk meningkatkan kadar glukosa. Pada hari ke-3 setelah induksi Aloksan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada semua mencit sebagai data kadar glukosa sebelum perlakuan.

Pengukuran kadar glukosa darah pada mencit dilakukan dengan memegang ekor mencit menggunakan tangan kanan. Biarkan kaki depannya mencengkeram kawat penutup sangkar, lalu jepit tengkuk tikus dengan ibu jari dan telunjuk tangan kiri. Setelah itu jepitan ekor tikus dari tangan kanan dipindahkan ke tangan kiri, lalu ditarik sedikit agar perut menegang. Ekor mencit dipotong (0,2 cm) dari ujung ekor menggunakan gunting steril. Darah yang keluar diteteskan pada strip pengukur, kemudian strip tersebut dimasukkan ke dalam alat pengukur kadar glukosa Autocheck®¹².

Habbatussauda (*Nigella sativa*) yang digunakan dalam penelitian ini telah diidentifikasi oleh Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Riau. Ekstrak Habbatussauda dibuat dengan cara menumbuk 1000 gram Habbatussauda dalam keadaan kering dan bersih dengan alat penggiling. Setelah itu Habbatussauda direndam menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 5000 mL, kemudian dikocok menggunakan mixer selama 2-3 jam,

kemudian didiamkan selama 24 jam. Setelah itu dilakukan penyaringan yang menghasilkan filtrat untuk selanjutnya diproses di Rotary Evaporator. Saat di Rotary Evaporator, pelarut etanol 96% divakum, lalu didistilasi sehingga menjadi cair. Cairan suling dikumpulkan. Jika semua pelarut etanol 96% telah menguap, maka akan diperoleh ekstrak Habbatussauda. Dosis Habbatussauda yang diberikan pada mencit semua kelompok perlakuan adalah 0,0117 ml/20 gram berat badan per hari. Setelah diberikan Habbatussauda, kelompok perlakuan kombinasi 2 juga diberikan glibenclamide (0,65mg/kg BB) per hari. Ada yang diberikan secara oral menggunakan jarum suntik untuk setiap tikus selama 14 hari. Setelah 14 hari dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada semua mencit sebagai data kadar glukosa setelah perlakuan. Analisis statistik dilakukan untuk menguji perbedaan data kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan pada 2 kelompok perlakuan,. Data – data tersebut berdistribusi normal, sehingga analisis statistic menggunakan Paired T Test. Uji perbedaan dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

Hasil

Penelitian ini menggunakan sampel penelitian mencit putih (*Mus musculus*) jantan sebanyak 24 ekor, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit dan setiap kelompok memiliki 1

ekor mencit sebagai cadangan. Adaptasi dilakukan selama 7 hari, kemudian 20 mencit dibuat hiperglikemik dengan menginduksi aloksan secara intraperitoneal ke dalam tubuh mencit jantan pada hari pertama sebanyak 1 kali dan menunggu 3 hari kemudian untuk mendapatkan kondisi hiperglikemik. Setelah itu, kadar glukosa darah mencit diukur menggunakan glucometer. Sampel darah mencit untuk diukur kadar glukosanya diambil dari ekor mencit. Apabila kadar glukosa darah mencit setelah diberi aloksan mencapai > 200 mg/dl, maka dapat dipastikan mencit mengalami hiperglikemia dan dapat diberikan perlakuan. Perlakuan yang diberikan selama 14 hari.

Glukosa darah pada kelompok perlakuan Habbatussauda menurun secara signifikan setelah diberikan Habbatussauda ($p=0,00$). Glukosa darah pada kelompok perlakuan Habbatussauda dan Glibenklamid mengalami penurunan yang signifikan sesudah diberikan Glibenklamid dan Habbatussauda ($p=0,00$). Penurunan kadar glukosa pada kelompok perlakuan kombinasi Glibenklamid dan Habbatussauda ($130 \pm 1,14$) lebih besar bermakna ($p = 0,02$) dibandingkan kelompok kontrol positif yang hanya diberikan Glibenklamid ($72 \pm 0,14$) dan kelompok yang hanya diberikan Habbatussauda ($63 \pm 0,22$). Hasil penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar Glukosa pada Kelompok Penelitian

| Kelompok | Kadar Glukosa Sebelum Perlakuan (mg/dl) | Kadar Glukosa Setelah Perlakuan (mg/dl) | Penurunan Kadar Glukosa |
|------------------------------|---|---|-------------------------|
| Kontrol Negatif | 212 ± 0.63 | 198 ± 0.87 | 14 ± 0.24 |
| Kontrol Positif | 212 ± 1.04* | 140 ± 1.18* | 72 ± 0.14 |
| Habbatussauda | 219 ± 1.78** | 159 ± 1.56** | 63 ± 0.22**** |
| Habbatussauda + Glibenklamid | 229 ± 2.78*** | 99 ± 1.64*** | 130 ± 1.14**** |

* p = 0.00

** p = 0.00

*** p = 0.00

****p = 0.02

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi Glibenklamid dengan Habbatussauda (*Nigella sativa*) efektif menyebabkan penurunan kadar glukosa darah sampai kadar glukosa normal. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ali (2021) dan El Aarag (2017) yang telah meneliti kombinasi obat anti DM lainnya yaitu Metformin dengan Habbatussauda dalam penurunan kadar glukosa^{13,14}. Kombinasi tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah menjadi kadar glukosa darah normal pada tikus. Hal ini berbeda dengan kelompok perlakuan Habbatussauda pada penelitian ini yang juga dapat menurunkan kadar glukosa darah, tetapi tidak sampai pada kadar normal glukosa darah mencit. Penelitian ini juga menemukan bahwa penggunaan Glibenclamide dalam kombinasi dengan Habbatussauda menurunkan kadar glukosa secara signifikan, dibandingkan dengan penurunan kadar glukosa yang terjadi pada

pemberian Glibenklamid saja.

Penelitian ini membuktikan bahwa Habbatussauda memiliki efek hipoglikemik dengan meningkatkan kerja insulin pada sel otot dan sel lemak, sehingga pengambilan glukosa basal dapat lebih tinggi. Secara khusus, efek hipoglikemik Habbatussauda dihasilkan oleh Thymoquinone (TQ). TQ merupakan komponen utama dalam Habbatussauda (hampir 50%). Zat ini merupakan antioksidan kuat yang dapat menurunkan efek oksidatif pada pankreas⁹. TQ memiliki peran antidiabetes melalui penurunan radikal bebas (ROS) sehingga mempertahankan sel β pankreas dari cedera¹⁵. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Hannan (2019) yang menemukan efek postprandial anti-hiperglikemik pada Habbatussauda dengan menghambat penyerapan karbohidrat dan meningkatkan sekresi insulin¹⁶.

Efek hipoglikemik dari Habbatussauda dari penelitian ini sejalan dengan penelitian

Solemaini (2022) yang menemukan peningkatan kadar faktor antioksidan (NRF2 dan FGF21) pada kondisi diabetes, kemudian berkurang secara signifikan setelah pengobatan dengan Habbatussauda. Efek tersebut terjadi karena Habbatussauda menyebabkan penurunan stres oksidatif dan tingkat ekspresi faktor transkripsi yang merangsang gen insulin (gen MafA dan PDX1), sehingga mendekati kondisi normal¹⁷.

Peran Habbatussauda (*Nigella sativa*) dalam pengobatan komplementer DM mencakup pengurangan kadar glukosa, peningkatan kadar insulin, peningkatan metabolisme sel dan peningkatan ekspresi gen terkait metabolisme glukosa, serta penurunan komplikasi awal dan akhir DM¹⁸. Mekanisme antidiabetes dari Habbatussauda dapat distimulasi melalui perubahan status oksidatif, melalui peningkatan antioksidan endogen dan pengurangan radikal bebas, serta pengurangan inflamasi, dan perbaikan profil lipid¹⁹.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Karam dan Nolte (2012) yang menjelaskan bahwa Glibenclamide dapat meningkatkan kemampuan sel beta dari pulau Langerhans pankreas, sehingga meningkatkan sekresi insulin. Selain itu, Glibenklamid dapat mempengaruhi protein transpor glukosa, sehingga terjadi peningkatan sensitivitas sel beta pankreas terhadap kadar glukosa darah²⁰. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Ali (2021) yang menemukan aktivitas antidiabetes sinergis lainnya. dari obat anti DM Metformin dan Habbatussauda. Kombinasi Metformin dengan Thymoquinone dari Habbatussauda yang diberikan pada pasien

DM, mengakibatkan penurunan kadar HbA1c dan glukosa darah¹³. Thymoquinone meningkatkan efek antidiabetes Metformin dengan mencegah komplikasi DM akibat hiperglikemia dan kerusakan oksidatif. Efek antidiabetes tersebut juga meningkatkan aktivitas Glut-2 dan reseptor insulin di hepatosit¹⁴.

Kesimpulan dan Saran

Kombinasi Glibenklamid dengan Habbatussauda (*Nigella sativa*) efektif menurunkan kadar glukosa. Efektivitas tersebut disarankan untuk diperjelas pada penelitian berikutnya untuk memastikan mekanisme yang terjadi pada penggunaan kombinasi Glibenklamid dan Habbatussauda, dosis efektif serta penggunaan subyek penelitian para pasien penderita DM.

Daftar Pustaka

1. Atlas ID. Sixth Edition ed. In: sixth edit. International Diabetes; 2014.
2. Alyami HH, Al-Hariri MT. Synergistic Effects of *Nigella sativa* and Exercise on Diabetic Profiles: A Systematic Review. *Diabetes Ther* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 26];1. Available from: [/pmc/articles/PMC9841958/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841958/)
3. Adam SH, Mohd Nasri N, Kashim MIAM, Abd Latib EH, Ahmad Juhari MAA, Mokhtar MH. Potential health benefits of *Nigella sativa* on diabetes mellitus and its complications: A review from laboratory studies to clinical trials. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Nov 10 [cited 2023 Jan 18];9. Available from:

- /pmc/articles/PMC9686346/
4. Tang S, Fang C, Liu Y, Tang L, Xu Y. Anti-obesity and Anti-diabetic Effect of Ursolic Acid against Streptozotocin/High Fat Induced Obese in Diabetic Rats. *J Oleo Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 18];71(2):289–300. Available from: <https://orcid.org/0000-0003-2994-0963>
 5. Yahya. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta; 2013. p. 1857.
 6. Lamprianou S, Gysemans C, Saab JB, Pontes H, Mathieu C, Meda P. Glibenclamide Prevents Diabetes in NOD Mice. *PLoS One* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Jan 26];11(12). Available from: </pmc/articles/PMC5178991/>
 7. Rambiritch V, Maharaj B, Naidoo P. Glibenclamide in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A 12-week, prospective, single-center, open-label, dose-escalation study. *Clin Pharmacol Adv Appl* [Internet]. 2014 Apr 4 [cited 2023 Jan 27];6(1):63–9. Available from: <https://doi.org/10.2147/CPAA.S54809>
 8. Saadati S, Naseri K, Asbaghi O, Abhari K, Zhang P, Li H Bin, et al. Nigella sativa supplementation improves cardiometabolic indicators in population with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Aug 11 [cited 2023 Jan 26];9. Available from: </pmc/articles/PMC9403837/>
 9. Nickavar. Chemical Composition of The Fixed and Volatile Oils of Nigella sativa L from Iran *Zeitschrift fur Nature Forschung*. 2013;
 10. Hamdan A, Idrus RH, Mokhtar MH. Effects of Nigella Sativa on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2023 Jan 26];16(24). Available from: </pmc/articles/PMC6950756/>
 11. Maideen NMP. Antidiabetic Activity of Nigella Sativa (Black Seeds) and Its Active Constituent (Thymoquinone): A Review of Human and Experimental Animal Studies. *Chonnam Med J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 26];57(3):169. Available from: </pmc/articles/PMC8485088/>
 12. Nugroho. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Jakarta: Mulawarman Universitas; 2018.
 13. Ali SM, Chen P, Sheikh S, Ahmad A, Ahmad M, Paithankar M, et al. Thymoquinone with Metformin Decreases Fasting, Post Prandial Glucose, and HbA1c in Type 2 Diabetic Patients. *Drug Res (Stuttg)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 27];71(6):302–6. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1388-5415>
 14. El-Aarag B, Hussein W, Ibrahim W, Zahran M. Thymoquinone Improves Anti-Diabetic Activity of Metformin in Streptozotocin-Induced Diabetic Male

- Rats. 2017;
15. Farkhondeh T, Samarghandian S, Borji A. An overview on cardioprotective and anti-diabetic effects of thymoquinone. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Aug 26];10(9):849–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080612/>
 16. Hannan JMA, Ansari P, Haque A, Sanju A, Huzaifa A, Rahman A, et al. Nigella sativa stimulates insulin secretion from isolated rat islets and inhibits the digestion and absorption of (CH₂O)_n in the gut. *Biosci Rep* [Internet]. 2019 Aug 23 [cited 2022 Aug 26];39(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375555/>
 17. Soleimani-Dodran M, Alipanah-Moghadam R, Jeddi F, Babaei M, Salimnejad R, Bahreini E. Effect of hydroalcoholic seed extract of Nigella sativa on hepatic and pancreatic factors of Nrf2 and FGF21 in the regulation of insulin transcription factors of MafA and PDX-1 in streptozotocin-treated diabetic rats. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jan 26];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9479419/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39479419/)
 18. Mahmoodi MR, Mohammadzadeh M. Therapeutic potentials of Nigella sativa preparations and its constituents in the management of diabetes and its complications in experimental animals and patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Complement Ther Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Aug 26];50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444053/>
 19. Salehi B, Quispe C, Imran M, Ul-Haq I, Živković J, Abu-Reidah IM, et al. Nigella Plants – Traditional Uses, Bioactive Phytoconstituents, Preclinical and Clinical Studies. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Apr 26 [cited 2023 Jan 18];12:625386. Available from: [/pmc/articles/PMC8107825/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/378107825/)
 20. Karam & Nolte. *Hormon Pankreas Dan Obat Anti Diabetes*. Jakarta: Salemba Medika; 2012.