

Khasiat dan Keamanan Kapsul Ekstrak Daun Salam, Sambiloto, Kayu Manis dan Temulawak sebagai Jamu Antihiperqlikemia: Studi Klinis dengan Desain Paralel, Random, dan Tersamar Tunggal

Ulfa Fitriani, Agus Triyono, Zuraida Zulkarnain, Danang Ardiyanto, Fajar Novianto, Ulfatun Nisa, Peristiwa Ridha Widhi Astana, Tyas Friska Dewi

Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Tawangmangu, Indonesia

Abstrak

Penyakit diabetes merupakan penyakit non-infeksi yang menjadi perhatian dunia. Penggunaan tanaman obat sebagai terapi diabetes banyak dijumpai. Penelitian sebelumnya terhadap rebusan ramuan jamu antihiperqlikemia yang mengandung daun salam, sambiloto, kayu manis dan temulawak terbukti efektif menurunkan kadar gula darah puasa (GDP). Sediaan jamu dalam bentuk kapsul ekstrak diketahui lebih stabil dibanding rebusan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesetaraan kemanfaatan dan keamanan antara kapsul ekstrak jamu antihiperqlikemia dengan obat standar metformin dosis tunggal. Metode penelitian ini adalah studi klinik dengan desain paralel, random, dan tersamar tunggal terhadap 60 subjek di Rumah Riset Jamu (RRJ) Hortus Medicus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eskresi pada bulan September hingga November 2019. Intervensi penelitian dilakukan selama 28 hari pada pasien yang menerima kapsul ekstrak (n=30) dan metformin (n=30). Parameter keberhasilan yaitu apabila terjadi penurunan kadar GDP pada pasien serta kadar fungsi hati (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase/SGOT* dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase/SGPT*) dan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) tetap berada pada rentang nilai normal. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar GDP pada kelompok kapsul ekstrak meningkat dari 165,53+33,28 menjadi 168,17+56,47 dan pada kelompok metformin rata-rata kadar gula darah puasa meningkat dari 161,07+33,00 menjadi 165,20+65,67. Sementara itu, kadar SGOT (17,40+5,35), SGPT (27,10+11,83), ureum (29,57+6,77), dan kreatinin (0,99+0,27) setelah intervensi masih dalam rentang normal. Simpulan dari penelitian ini adalah kapsul ekstrak jamu antihiperqlikemia tergolong aman, namun tidak dapat menurunkan GDP. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelompok kapsul ekstrak dengan metformin.

Kata kunci: Kapsul ekstrak jamu antihiperqlikemia, keamanan, khasiat

Efficacy and Safety of Extract Capsul of *Daun Salam*, *Sambiloto*, *Kayu Manis* and *Temulawak* as Antihyperglycemic Herbs: A Randomized, Parallel and Single Mask Design Clinical Study

Abstract

Diabetes mellitus is one of the non infectious disease concerns over the world. Numerous medicinal plants have been used for diabetes. Clinical study of decoction of antihyperglycemic herbs containing *daun salam*, *sambiloto*, *kayu manis* and *temulawak* has been proven to be effective in reducing fasting blood glucose. Herbal capsule is considered more stable than decoctions. This study aimed to assess the equal efficacy and safety of extract capsule of antihyperglycemia herbs and single dose metformin. We performed clinical study with paralel and single mask design among 60 included patients in Rumah Riset Jamu (RRJ) Hortus Medicus between September and November 2019. Subjects received extract capsul (n=30) versus metformin (n=30) for 28 days. The outcome measure was decrease in fasting blood glucose and the value of liver function (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)* and *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)*) and also renal function (ureum and creatinine) at normal range. The results indicated increased fasting blood glucose with the mean values in extract capsules group from 165,53+33,28 to 168,17+56,47 and metformin group from 161,07+33,00 to 165,20+65,67. Meanwhile, after 28 days intervention, the values of SGOT (17,40+5,35), SGPT (27,10+11,83), ureum (29,57+6,77) dan creatinine (0,99+0,27) showed in the normal range. This study concluded that extract capsul of antihyperglycemic herbs was safe but did not decrease fasting blood glucose value. No statistical difference was observed between the groups.

Keywords: Efficacy, extract capsul of antihyperglycemic herbs, safety

Korespondensi: dr. Ulfa Fitriani, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Tawangmangu, Jawa Tengah 57792, Indonesia, email: drulfa05@gmail.com

Pendahuluan

Salah satu penyakit yang memiliki banyak komplikasi serta memengaruhi dampak ekonomi di seluruh negara di dunia adalah diabetes melitus (DM),¹ yakni penyakit non-infeksi yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi (hiperglikemia).² Prevalensi penyakit DM terus meningkat di seluruh dunia.³ *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi pertambahan kasus DM di dunia mencapai 642 juta pada tahun 2040.⁴ Di Indonesia, IDF memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 dan hal ini menempatkan Indonesia di urutan ke-7 di dunia.⁵

Pilar penting dalam penatalaksanaan DM adalah melalui kombinasi pengobatan dan perubahan gaya hidup sehat.⁶ Pada beberapa dekade terakhir, metformin menjadi obat lini pertama yang digunakan untuk mengontrol kadar gula darah pada pasien DM. Seiring dengan berkembangnya waktu, penggunaan *glucagon-like peptide 1 receptor agonists* (GLP-1RA) direkomendasikan oleh para kardiolog di Eropa sebagai obat lini pertama, menggantikan metformin untuk menurunkan kadar gula darah pada pasien DM yang memiliki resiko tinggi penyakit jantung.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Aroda *et al.*, melaporkan bahwa penggunaan jangka lama metformin dalam mengatasi kadar gula darah yang tinggi dapat menyebabkan defisiensi vitamin B12.⁸

Penggunaan tanaman obat sebagai alternatif terapi DM yang sudah dilakukan sejak lama dianggap relatif aman dan tidak memiliki efek samping yang berarti.⁹ Hasil penelitian sebelumnya mengenai rebusan ramuan jamu antihiperglikemia yang terdiri atas daun salam, herba sambiloto, kayu manis, dan rimpang temulawak menunjukkan bahwa rebusan ramuan jamu tersebut dapat menurunkan kadar gula darah puasa pasien hiperglikemia.¹⁰ Khasiat rebusan ramuan jamu

tersebut juga setara dengan metformin 500 mg dosis tunggal¹¹ dan terbukti aman digunakan bagi tubuh.¹² Pada pelayanan di Rumah Riset Jamu (RRJ) Hortus Medicus Tawangmangu, rebusan ramuan jamu antihiperglikemia telah diberikan kepada pasien. Namun demikian, sebagian pasien mengeluhkan rasa yang pahit pada rebusan jamu tersebut sehingga pasien tidak mengonsumsinya sampai habis.

Sediaan jamu pada umumnya meliputi infusa, dekokta, tablet, dan kapsul. Keuntungan dari penggunaan kapsul pada jamu salah satunya dapat menutupi rasa yang tidak enak akibat kandungan jamu. Selain itu, stabilitas kapsul jauh lebih baik dibandingkan dengan sediaan infusa maupun dekokta.¹³ Oleh karena itu, dilakukan penelitian dengan menggunakan sediaan jamu berupa kapsul untuk mengetahui khasiat dan keamanan dari sediaan jamu berbentuk kapsul ekstrak yang diperoleh dari rebusan jamu antihiperglikemia yang terdiri atas kombinasi daun salam, herba sambiloto, kayu manis, dan rimpang temulawak, serta untuk mengetahui apakah terdapat kesetaraan kemanfaatan dan keamanannya dengan obat standar metformin dosis tunggal pada pasien yang memiliki kadar gula lebih dari normal. Diharapkan kapsul ekstrak jamu antihiperglikemia dapat menurunkan kadar gula darah puasa setara dengan obat standar metformin serta aman bagi tubuh.

Metode

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian dari Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan dengan nomor LB.02.01/2/KE.19 4/2019 tanggal 21 Mei 2019.

Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Riset Jamu (RRJ) Hortus Medicus, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), Tawangmangu.

Pengambilan data dilakukan pada bulan September sampai November tahun 2019.

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan studi klinik dengan desain paralel, random, dan tersamar tunggal. Pada penelitian ini, pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 2 kelompok, yakni kelompok yang mendapat kapsul ekstrak jamu, dan kelompok lainnya mendapat obat metformin dosis tunggal. Pemberian bahan uji kepada 2 kelompok dilakukan secara bersamaan, yang sebelumnya telah dilakukan randomisasi. Pada saat randomisasi, pasien tidak mengetahui jenis bahan uji yang akan diberikan, sedangkan peneliti mengetahuinya.

Sampel dan besar sampel

Pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini berjumlah 60 subjek yang dibagi ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok kapsul ekstrak dan kelompok obat standar dengan lama intervensi selama 28 hari. Penentuan besar sampel berdasarkan *tables of minimum size two side* dari Lwanga dan Lameshow¹⁴: Dengan hipotesis bahwa obat metformin menurunkan gula darah 80% subjek penelitian dan kapsul ekstrak menurunkan 80% subjek penelitian, dengan tingkat keyakinan 90% dan tingkat signifikansi 5%, maka $P_o=0,80$, $P_a=0,50$ sehingga diperoleh $X=1-P_o=1-0,80=0,20$. Besar sampel sesuai tabel tersebut berjumlah 25 orang per kelompok, dengan perkiraan *drop out* atau *lost of follow* sebesar 20% maka jumlah sampel 30 orang tiap kelompok.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berusia 26–55 tahun baik laki-laki maupun perempuan yang memiliki kadar gula darah puasa 110–200 mg/dl serta bersedia untuk mengikuti penelitian/jadwal *follow up* dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi

konsumsi obat yang berpengaruh terhadap penyakit yang diobservasi selama satu minggu terakhir (obat anti hiperglikemia), memiliki komplikasi penyakit berat (kanker stadium lanjut/terminal, stroke, gagal jantung, angina, gagal ginjal kronik, sirosis hepatic) serta wanita hamil dan menyusui.

Bahan uji

Bahan uji pada penelitian ini adalah: a) Obat standar metformin 500 mg dengan dosis minum 1x sehari; b) Kapsul ekstrak jamu antihiperglikemia yang berasal dari rebusan ramuan jamu yang terdiri atas 5 gram daun salam, 5 gram herba sambiloto, 7 gram kayu manis, dan 10 gram temulawak.¹⁰ Simplisia tersebut sebelumnya dideterminasi dan dikelola oleh laboratorium pascapanen, B2P2TOOT Tawangmangu. Bahan baku yang digunakan sebagai simplisia diambil dari daerah Tawangmangu pada *batch* produksi yang sama. Pembuatan bahan dan kontrol kualitas dilakukan oleh tim *Quality Control* (QC) B2P2TOOT Tawangmangu.

Simplisia direbus sesuai penggunaan pada penelitian uji klinik, kemudian disaring. Filtrat yang dihasilkan dikeringkan dengan menggunakan oven 50°C. Ekstrak kering yang dihasilkan ditimbang dan diukur rendemennya. Rata-rata ekstrak kering yang dihasilkan adalah 2,306 gram, sehingga rendemennya adalah $(2,306/27) \times 100\%$ adalah 8,541%.

Ekstrak tersebut dimasukkan ke dalam kapsul ukuran 0. Bobot rata-rata isi kapsul adalah 580 mg, sehingga dosis harian kapsul DM adalah $2,306 \div 0,580 = 3,976 = 4$ kapsul. Diperoleh bahwa dosis kapsul ekstrak adalah 2×2 kapsul. Ekstrak air yang dihasilkan dianalisis kadar flavonoid dan kadar fenol total masing-masing menggunakan metode kolorimetri AICI₃ dan metode kolorimetri folin-ciocalteu. Ekstrak kering kemudian dimasukkan ke dalam kapsul dan ditambah bahan tambahan pembuatan kapsul sehingga dihasilkan kapsul yang baik. Bahan tambahan

Tabel 1 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Air Ramuan Jamu Hiperglikemia

Metabolit Sekunder	Hasil
Flavonoid	+
Alkaloid	+
Saponin	+
Triterpenoid	+
Tanin Fenol	+

Keterangan: (+) = terdeteksi; (-) = tidak terdeteksi

yang digunakan adalah aerosol, laktosa, dan avicel. Formulasi kapsul jamu hiperglikemia juga telah memenuhi persyaratan seperti skrining fitokimia terhadap ekstrak air ramuan jamu hiperglikemia (disajikan pada Tabel 1) serta kandungan senyawa fenol (54,88/1 gram ekstrak) dan flavonoid (0,057/1 gram ekstrak).¹⁵

Prosedur penelitian

Skrining pasien dilakukan terhadap seluruh pasien RRJ Hortus Medicus yang memiliki riwayat penyakit DM. Pasien diberikan penjelasan terkait penelitian dan ditawarkan untuk ikut serta. Jika setuju, pasien diminta menandatangani formulir persetujuan setelah penjelasan (PSP) atau *informed consent*. Apabila saat skrining pasien sudah berpuasa minimal 8 jam, pasien tersebut langsung dilakukan pemeriksaan darah di laboratorium RRJ Hortus Medicus. Akan tetapi, apabila pasien tidak berpuasa dan setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini, pasien diberikan blangko pengantar pemeriksaan laboratorium di hari berikutnya. Setelah pemeriksaan darah, pasien diminta untuk menunggu hasil. Selama proses menunggu hasil, dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik terhadap pasien tersebut. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi direkrut menjadi subjek penelitian dan diminta untuk memilih satu di antara dua amplop yang berisi pilihan kapsul ekstrak atau obat standar metformin.

Lama intervensi pada penelitian adalah 28 hari, dengan bahan uji diberikan setiap 7 hari. Hal ini dilakukan agar pasien dapat melakukan kontrol setiap minggu. Satu hari sebelum

jadwal kontrol, subjek dihubungi melalui *short messenger service* (SMS) atau telepon untuk menghindari terjadinya *lost of follow up*. Saat kontrol, dilakukan pemeriksaan fisik dan wawancara terhadap pasien terkait keluhan selama mengonsumsi bahan uji. Sementara itu, pemeriksaan laboratorium dilakukan lagi pada hari ke-28. Apabila terdapat kejadian sampingan berat, maka pemberian bahan uji dihentikan dan segera diberi terapi yang sesuai. Kejadian sampingan dicatat pada *Case Report Form* (CRF).

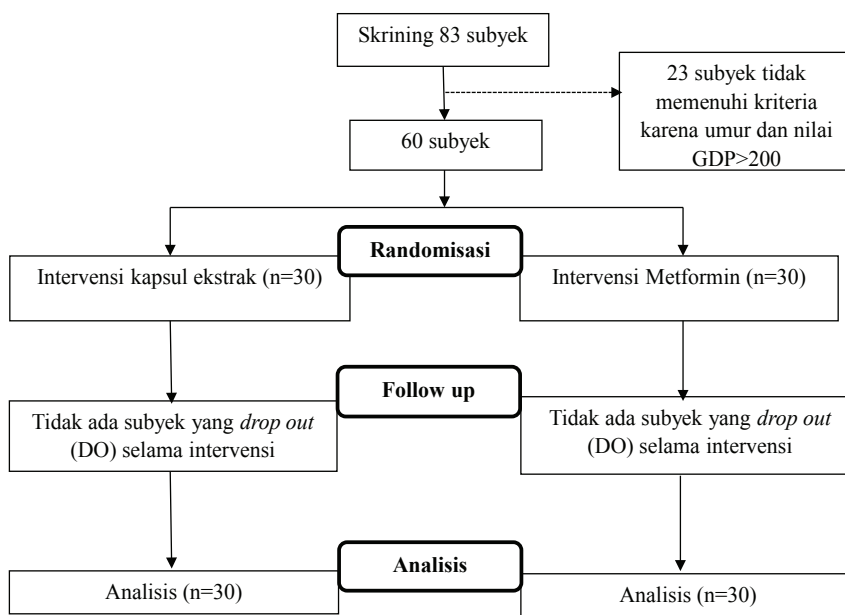
Peralatan laboratorium yang digunakan untuk memeriksa kadar gula darah puasa (GDP), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), ureum, dan kreatinin yaitu alat URIT *automatic chemistry analyzer* seri 8030 yang telah dikalibrasi secara rutin.

Evaluasi kemanfaatan dan keamanan

Evaluasi kemanfaatan bahan uji dilakukan melalui pemeriksaan kadar GDP pada hari ke-0 dan 28. Sementara itu, evaluasi keamanan dilakukan melalui pemeriksaan fungsi hati (SGOT dan SGPT) dan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) pada hari ke-0 dan 28.

Analisis data

Analisis data terhadap hasil pemeriksaan sebelum dan setelah minum kapsul ekstrak maupun metformin dilakukan menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 24. Normalitas data dilakukan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Jika distribusi data normal, uji statistik dilakukan menggunakan uji t berpasangan untuk setiap kelompok dan



Gambar 1 Alur Rekrutmen Subjek

uji t tidak berpasangan untuk perbandingan antarkelompok. Apabila distribusi data tidak normal, pengujian perbedaan setiap kelompok dilakukan menggunakan uji *Wilcoxon* dan perbandingan antarkelompok menggunakan uji *Mann-Whitney*.

Hasil

Total subjek yang berhasil diskriminasi pada penelitian ini sejumlah 83 subjek, dengan subjek yang memenuhi kriteria inklusi sejumlah 60 subjek, dan 23 subjek tidak memenuhi kriteria karena berusia lebih dari 55 tahun dan nilai GDP > 200 mg/dL. Dari total 60 subjek, 30 subjek mendapat kapsul ekstrak jamu hiperglikemia dan 30 subjek mendapat obat metformin. Tidak didapatkan subjek yang mengalami *drop out* (DO) selama penelitian. Di akhir penelitian, jumlah subjek yang berhasil diambil datanya yakni 30 subjek untuk kapsul ekstrak dan 30 subjek untuk metformin. Alur rekrutmen penelitian tersaji pada Gambar 1.

Karakteristik subjek

Gambaran umum karakteristik subjek yang

mengikuti penelitian ini baik yang mendapat kapsul ekstrak maupun metformin dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa karakteristik demografi pasien hiperglikemia baik yang mendapat kapsul ekstrak maupun obat standar metformin hampir sama. Hal ini ditunjukkan dengan hasil uji *Chi-Square* antara kedua kelompok yang tidak berbeda bermakna. Lama intervensi pada penelitian ini adalah 28 hari. Evaluasi nilai GDP dilakukan pada hari ke-28. Hasil penelitian terhadap nilai GDP pada kelompok yang mendapatkan kapsul ekstrak maupun metformin dosis tunggal disajikan pada Tabel 3.

Evaluasi kemanfaatan

Pada Tabel 3, dapat dilihat bahwa pada kelompok yang mendapat kapsul ekstrak, rata-rata nilai GDP pada hari ke-28 sebesar 168,17+56,47 mg/dL, lebih tinggi dibanding hari ke-0 yaitu 165,53+33,28 mg/dL. Sementara itu, pada kelompok yang mendapat obat standar metformin, rata-rata nilai GDP pada hari ke-28 sebesar 165,20+65,67, lebih tinggi dibanding hari ke-0 yaitu 161,07+33 mg/dL. Tidak dijumpai perbedaan bermakna rata-rata nilai GDP setelah intervensi baik pada

Tabel 2 Karakteristik Subjek pada Kelompok Kapsul Ekstrak dan Metformin

Karakteristik	Kapsul Ekstrak	Metformin	Nilai p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	17	14	0,606
Perempuan	13	16	
Usia			
35–44 tahun	4	6	0,731
45–55 tahun	26	24	
Pekerjaan			
Karyawan swasta	4	4	0,785
Petani	8	7	
Pegawai Negeri Sipil	0	1	
Wiraswasta	18	18	
Indeks Massa Tubuh			
Normal	25	22	0,532
Gizi lebih	5	8	

Tabel 3 Rata-Rata Nilai Gula Darah Puasa pada Kelompok Kapsul Ekstrak dan Metformin

Gula Darah Puasa	Ekstrak		Metformin		Nilai p Antarkelompok*
	Rata-Rata±SD	Nilai p	Rata-Rata±SD	Nilai p	
Hari ke-0	165,53±33,28	0,918	161,07±33,00	0,894	0,549
Hari ke-28	168,17±56,47		165,20±65,67		0,773

kelompok kapsul ekstrak ($p=0,918$) maupun metformin ($p=0,894$). Sementara itu, hasil uji perbandingan nilai GDP antarkedua kelompok setelah intervensi juga menunjukkan tidak terjadi perbedaan bermakna ($p=0,773$).

Evaluasi keamanan

Keamanan penggunaan kapsul ekstrak dan metformin selama intervensi pada penelitian

ini dilihat berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium fungsi hati dan fungsi ginjal pada subjek penelitian pada hari ke-0 dan hari ke-28. Parameter yang digunakan untuk menilai fungsi hati adalah SGOT dan SGPT, sedangkan parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal adalah ureum dan kreatinin. Hasil perbandingan parameter keamanan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Parameter Keamanan pada Kelompok Kapsul Ekstrak dan Metformin

Parameter (Rentang Nilai Normal)		Ekstrak		Metformin		Nilai p Antarkelompok
		Rata-Rata±SD	Nilai p	Rata-Rata±SD	Nilai p	
SGOT (<35 mg/dL)	Hari ke-0	18,63±6,74	0,314	19,83±4,52	0,029	0,493
	Hari ke-28	17,40±5,35		18,67±6,70		0,358
SGPT (<41 mg/dL)	Hari ke-0	28,20±14,49	0,551	27,67±12,47	0,766	0,928
	Hari ke-28	27,10±11,83		28,47±15,23		0,496
Ureum (13–43 mg/dL)	Hari ke-0	32,50±6,39	0,045	29,93±8,63	0,446	0,911
	Hari ke-28	29,57±6,77		28,83±6,92		0,519
Kreatinin (0,5–1,3 mg/dL)	Hari ke-0	1,08±0,23	0,000	0,97±0,27	0,121	0,025
	Hari ke-28	0,99±0,27		1,05±0,19		0,335

Keterangan: SGOT= *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*; SGPT= *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*

Berdasarkan Tabel 4, dapat diketahui bahwa rata-rata nilai SGOT dan SGPT baik pada kelompok yang mendapat kapsul ekstrak maupun metformin tidak memiliki perbedaan yang bermakna antara sebelum dan setelah intervensi. Sementara itu, pada rata-rata nilai ureum kelompok kapsul ekstrak, terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,045$) antara sebelum dilakukan intervensi ($32,50 \pm 6,39$ mg/dL) dan setelah dilakukan intervensi ($29,57 \pm 6,77$ mg/dL). Namun demikian, nilai rata-rata nilai tersebut masih berada dalam rentang normal. Demikian halnya pada rata-rata nilai kreatinin pada kelompok kapsul ekstrak, terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,000$) antara sebelum dilakukan intervensi ($1,08 \pm 0,23$ mg/dL) dan setelah dilakukan intervensi ($0,99 \pm 0,27$). Hal ini berbeda dengan rata-rata nilai ureum dan kreatinin pada kelompok yang mendapat metformin; tidak terdapat perbedaan bermakna antara sebelum dan setelah intervensi. Pada rata-rata nilai SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin antara kedua kelompok setelah intervensi, tidak ditemukan perbedaan bermakna.

Pembahasan

Karakteristik subjek yang dilihat pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, pekerjaan, serta indeks massa tubuh (IMT). Hasil penelitian menunjukkan jumlah subjek laki-laki dan perempuan hampir sama, baik pada kelompok ekstrak maupun kelompok metformin. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa prevalensi DM didominasi oleh perempuan. Perempuan lebih rentan mengalami DM akibat berpeluang memiliki peningkatan IMT yang lebih besar.¹⁶ Pada kategori usia, subjek yang mendapat ekstrak maupun metformin didominasi oleh subjek yang berusia 45–55 tahun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa angka prevalensi DM di Indonesia banyak dialami pada usia 45–55 tahun.¹⁷

Jenis pekerjaan memiliki kaitan yang erat dengan angka kejadian DM karena jenis pekerjaan menentukan aktivitas fisik. Pada penelitian ini, mayoritas subjek pada kelompok ekstrak maupun metformin bekerja sebagai wiraswasta. Sementara itu, untuk kategori IMT, sebagian besar subjek baik yang mendapat ekstrak maupun metformin termasuk dalam kategori gizi normal. Hasil dari studi terbaru di Pakistan menunjukkan bahwa prevalensi DM pada pasien dengan IMT kategori normal memiliki angka yang lebih tinggi dibandingkan yang diprediksi sebelumnya.¹⁸

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai GDP baik pada kelompok ekstrak maupun metformin mengalami kenaikan yang tidak berbeda bermakna dengan sebelum intervensi. Terdapat beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan hal tersebut, seperti faktor karakteristik subjek dan bahan uji yang diberikan.

Faktor subjek yang berpengaruh pada penelitian ini di antaranya faktor pasien dalam mengatur pola makan. Pada penelitian ini, subjek tidak diberikan intervensi pola makan yang dikonsumsi selama menjalani penelitian sehingga tidak terdapat kontrol pada asupan makanan. Seperti yang diketahui, salah satu pilar pengelolaan diabetes yaitu perencanaan makanan. Terbatasnya kemampuan untuk mengatur metabolisme hidrat arang pada tubuh pasien diabetes menyebabkan pencatatan pola makan pasien selama menjalani intervensi penelitian menjadi aspek penting yang perlu dipertimbangkan.¹⁹

Kepatuhan minum obat didefinisikan sebagai kesesuaian pasien terhadap anjuran atas medikasi yang telah diresepkan terkait waktu, dosis, dan frekuensi. Salah satu faktor penentu interpersonal yang terkait dengan kepatuhan minum obat adalah hubungan antara pasien, penyedia layanan kesehatan, dan dukungan sosial. Faktor lain yang berperan dalam kegagalan pengontrolan kadar gula

darah adalah faktor ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan yang dapat dipengaruhi oleh faktor pasien, faktor demografi, sosio ekonomi, durasi atau lamanya penyakit, dan keparahan penyakit. Dalam sebuah penelitian kualitatif yang dilakukan Wahyuningrum *et al.*, disebutkan bahwa peningkatan kadar gula darah dapat dipicu oleh buruknya kondisi psikis pasien. Oleh karena itu, diperlukan pemberian edukasi dan konseling pengobatan yang berorientasi pada terapi farmakologi dan motivasi mengubah perilaku serta faktor psikologi dalam tatalaksana penyakit DM.²⁰

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah kapsul ekstrak yang mengandung daun salam, herba sambiloto, kayu manis dan rimpang temulawak, serta obat standar metformin. Pemberian obat metformin selama 28 hari pada penelitian ini tidak berhasil menurunkan kadar gula darah puasa pada subjek hiperglikemia. Hal ini mungkin terjadi akibat efek pemberian monoterapi metformin. Sebuah penelitian kohort multisenter di Korea Selatan menunjukkan rata-rata kegagalan monoterapi pada pasien DM mencapai 17%, meskipun insiden kegagalan monoterapi metformin lebih rendah dibanding golongan sulfonilurea atau meglitinid.²¹

Pada kelompok yang mendapat kapsul ekstrak jamu hiperglikemia, kadar GDP mengalami kenaikan pada hari ke-28. Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan rebusan jamu hiperglikemia, dengan kadar GDP subjek penelitian tersebut mengalami penurunan secara signifikan pada hari ke-42 penelitian. Efektivitas rebusan ramuan jamu hiperglikemia sebanding dengan efektivitas metformin.¹¹ Hasil yang berbeda ini kemungkinan dapat terjadi karena pada penelitian ini digunakan pelarut air pada proses pembuatan kapsul ekstrak penurun gula darah. Meskipun pada penelitian sebelumnya digunakan rebusan jamu yang berarti menggunakan air, rebusan ramuan jamu kemungkinan lebih efektif jika dibandingkan

ekstrak air. Hal ini diduga disebabkan oleh proses pemanasan berulang pada pembuatan ekstrak yang dapat merusak kandungan kimia suatu tanaman yang memiliki karakteristik tidak tahan terhadap panas. Dalam proses pembuatan rebusan ramuan jamu, pemanasan dilakukan saat proses perebusan simplisia (membuat infusa) saja, sedangkan dalam proses pembuatan ekstrak air, pemanasan dilakukan pada saat perebusan simplisia dan pada saat penguapan pelarut air dengan cara dioven pada suhu 50°C. Golongan senyawa yang berisiko rusak terhadap pemanasan adalah flavonoid, saponin, dan alkaloid,²² dan diketahui bahwa ketiga senyawa tersebut terdapat pada ramuan jamu antihiperglikemia ini. Akan tetapi, kemungkinan tersebut tidak didukung dengan hasil skrining fitokimia pada penelitian ini, yang menunjukkan bahwa ekstrak air jamu antihiperglikemia positif mengandung flavonoid, saponin, dan alkaloid. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan apakah rebusan lebih efektif dibandingkan ekstrak air ramuan jamu hiperglikemia atau tidak.

Proses ekstraksi antioksidan tanaman obat menggunakan beberapa macam pelarut, di antaranya metanol, heksana, etil alkohol dan air. Studi menyebutkan bahwa pelarut yang sangat polar, seperti metanol, terbukti memiliki efektivitas lebih tinggi sebagai antioksidan dibandingkan pelarut air.²³ Seperti yang telah diketahui, kapsul ekstrak antihiperglikemia terdiri atas kombinasi daun salam, sambiloto, kayu manis, dan temulawak. Andrografolid yang terkandung dalam sambiloto dilaporkan memiliki beberapa efek menguntungkan pada diabetes dan komplikasinya,²⁴ melalui mekanisme meregulasi integritas *barrier* usus dan komposisi mikrobiota usus, mengurangi stres oksidatif, mengurangi metabolisme endotoksemia, dan memperbaiki intoleransi glukosa dan resistensi insulin.²⁵ Pada mekanisme tersebut, dapat diketahui bahwa pengurangan stres oksidatif dapat berperan

sebagai antihiperglikemia. Hal ini sesuai dengan uraian sebelumnya yaitu pelarut yang lebih efektif pada proses ekstraksi antioksidan adalah pelarut yang sangat polar, bukan pelarut air. Selain itu, kandungan polifenol seperti flavonoid pada daun salam juga memiliki sifat antioksidan yang kuat. Salah satu mekanisme aksi polifenol yang berperan penting dalam regulasi glukosa dan insulin pada penderita diabetes adalah aktivasi PPAR- γ , yang memiliki efek pada metabolisme dan proses inflamasi.^{26,27} Sinamaldehyde yang terkandung dalam kayu manis berpotensi dikembangkan sebagai senyawa antidiabetes karena terbukti mampu menghambat aktivitas enzim α -glukosidase.²⁸ Sinamaldehyde juga memiliki sifat antioksidan yang kuat.²⁹ Sementara itu, temulawak juga diketahui mengandung antioksidan yang dapat menurunkan kadar gula darah.³⁰

Secara umum, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, salah satunya adalah singkatnya waktu penelitian yang baru dapat mulai dilaksanakan di bulan September 2019 sehingga mengakibatkan hasil yang diperoleh kurang optimal. Selain itu, selama intervensi penelitian ini berlangsung, tidak dilakukan pencatatan asupan makanan terhadap pasien penelitian, sehingga tidak diketahui apakah terdapat pengaruh asupan makanan terhadap kadar GDP. Perlu dilakukan studi lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor-faktor yang memengaruhi kadar GDP. Selain itu, penggunaan pelarut polar pada bahan uji kapsul ekstrak juga perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Simpulan

Pemberian kapsul ekstrak yang mengandung daun salam, sambiloto, kayu manis, dan temulawak serta kapsul metformin dosis tunggal selama 28 hari sama-sama tidak berkhasiat menurunkan nilai GDP pada pasien hiperglikemia. Akan tetapi, baik kapsul ekstrak

maupun kapsul metformin dosis tunggal aman bagi fungsi ginjal dan hati.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada pasien yang menjadi subjek penelitian, anggota tim penelitian, Rumah Riset Jamu (RRJ) Hortus Medicus serta Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu.

Pendanaan

Penelitian ini dibiayai oleh Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan pada penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan atau terbitnya publikasi pada artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H, et al. Long term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: A 3 year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001787. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001787
2. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: An overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:59. doi: 10.1186/s13098-017-0254-9
3. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L,

- Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: An exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021;44(2):586–94. doi: 10.2337/dc20-1675
4. Ogurtsova K, Rocha JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024
 5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
 6. Marín-peñalver JJ, Martín-timón I, Sevillano-collantes C, Cañizo-gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):354–395. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.354
 7. Zaccardi F, Kloecker DE, Buse JB, Mathieu C, Khunti K, Davies MJ. Use of metformin and cardiovascular effects of new classes of glucose- lowering agents: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):e32–4. doi: 10.2337/dc20-2080
 8. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–61. doi: 10.1210/jc.2015-3754
 9. Verma S, Gupta M, Popli H, Aggarwal G. Diabetes mellitus treatment using herbal drugs. *Int J Phytomedicine*. 2018;10(1):1–10. doi: 10.5138/09750185.2181
 10. Tim Peneliti Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Sebelas ramuan jamu saintifik pemanfaatan mandiri oleh masyarakat*. Tawangmangu: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
 11. Astana PRW, Ardiyanto D, Triyono A, Zulkarnain Z, Novianto F, Nisa U, et al. Laporan penelitian uji klinik RCT ramuan jamu hiperglikemia. Tawangmangu: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan; 2015.
 12. Novianto F, Triyono A. Studi klinis formula jamu antihiperglikemia terhadap fungsi hati. Prosiding Seminar Nasional “Peluang Herbal Sebagai *Alternative Medicine*”; 2015 September; Semarang, Indonesia. Indonesia: Universitas Wahid Hasyim; 2015.
 13. Kumadoh D, Ofori-kwakyie K. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations-An overview. *J Crit Rev*. 2017;January:4–8. doi: 10.22159/JCR.2017V4I4.16077
 14. Lwanga SK, Lameshow S, World Health Organization. Sample size determination in health studies: A practical manual. World Health Organization; 1991.
 15. Dewi TF, Ardiyanto D, Wijaya NR. Skrining fitokimia dan penetapan kadar total flavonoid dan fenol ekstrak air ramuan jamu saintifik diabetes mellitus dan osteoarthritis. Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia ke-55; 2019 Oktober 17–18; Magelang, Indonesia. Indonesia: LPPM-PMP Universitas Tidar; 2019.
 16. Trisnawati SK, Setyorogo S. Faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe ii di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta

- Barat Tahun 2012. *J Ilmiah Kesehatan*. 2013;5(1):6–11.
17. Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and clinical profile of diabetes mellitus in productive aged urban Indonesians. *J Diabetes Investig*. 2014; 5(5):507–12. doi: 10.1111/jdi.12177
18. Hasan A, Ul-haq Z, Fazid S, Hussain B, Raza A, Jawa A. et al. Type 2 diabetes prevalence in Pakistan: What is driving this ? Clues from subgroup analysis of normal weight individuals in diabetes prevalence survey of Pakistan. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020;9(4):159–64. doi: 10.1097/XCE.0000000000000212
19. Karimah HN, Agung IG, Habibah N. Gambaran kadar HbA1C pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Wangaya. *Meditory*. 2018;6(2):88–98. doi: 10.33992 /m.v6i2.442
20. Wahyuningrum R, Wahyono D, Mustofa, Prabandari YS. Masalah-masalah terkait pengobatan diabetes melitus tipe 2 : sebuah studi kualitatif medication-related problems in patients with type 2 diabetes mellitus: A qualitative study. *Indones J Clin Pharm*. 2020;9:26–42.
21. Jeon JY, Lee SJ, Lee S, Kim SJ, Han SJ, Kim HJ, et al. Failure of monotherapy in clinical practice in patients with type 2 diabetes: The Korean National Diabetes Program. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5): 1144–52.
22. Desrita, DP. Pengaruh metode perebusan terhadap uji fitokimia daun mangrove *Excoecaria agallocha*. *J Penelitian Pendidikan Sosial Humaniora*. 2018;3(2): 424–48. doi: 10.32696/jp2sh.v3i2.231
23. Altemimi A, Lakhssassi N, Baharlouei A, Watson DG. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*. 2017;6(4):42. doi: 10.3390/plants6040042
24. Jayakumar T, Hsieh CY, Lee JJ, Sheu JR. Experimental and clinical pharmacology of *andrographis paniculata* and its major bioactive phytoconstituent andrographolide. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:846740. doi: 10.1155/2013/846740.
25. Su H, Mo J, Ni J, Ke H, Bao T, Xie J, et al. Andrographolide exerts antihyperglycemic effect through strengthening intestinal barrier function and increasing microbial composition of *Akkermansia muciniphila*. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:6538930. doi: 10.115 5/2020/6538930
26. Rissa MM. Mekanisme ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai Antidiabetes. *J Health Sains*. 2022;33(2): 1–12. doi: 10.46799/jhs.v3i2.421
27. Aryaeian N, Sedehi SK, Arablou T. Polyphenols and their effects on diabetes management: A review. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31:134. doi: 10.14196/ mjiri.31.134
28. Purbowatingrum, Ngadiwiyan, Fachriyah E, Ismiyarto, Ariestiani B, Khikmah. Antidiabetic activity from cinnamaldehyde encapsulated by nanochitosan. *IOP Conf Series: Mater Sci Eng*. 2018;349:012048. doi:10.1088/1757-899X/349/1/012048
29. Suryanti V, Wibowo FR, Khotijah S, Andalucki N. Antioxidant activities of cinnamaldehyde derivatives. *IOP Conf Series: Mater Sci Eng*. 2018;333:012077. doi:10.1088/1757-899X/333/1/012077
30. Nurinda E, Kusumawardani N, Nurinda E. Correlation between the antioxidant capacity of plasma and blood glucose level. *Pharm Edu*. 2021;21(2):108–15. doi: 10.46542/pe.2021.212.108115