

## STUDI PREELIMINARI SUPLEMENTASI PRODUK HERBAL ANTIDIABETES TERHADAP KONTROL GLIKEMIK PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE II

### THE EFFECT OF ANTIDIABETIC HERBAL SUPPLEMENTATION ON GLYCEMIC CONTROL IN TYPE II DM PATIENTS

Yayuk Andayani<sup>1\*</sup>, Siti Rahmatul Aini<sup>2</sup>, Iman Surya Pratama<sup>2</sup>, Ni Made Ratnata Amalia<sup>2</sup>, dan Lalu Husnul Hidayat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

\*Email: [yayukmtr@gmail.com](mailto:yayukmtr@gmail.com)

Diterima: 27 Januari 2020. Disetujui: 7 Februari 2020. Dipublikasikan: 12 Januari 2021

---

**Abstrak:** Studi pendahuluan ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh suplementasi produk herbal antidiabetes (kombinasi ekstrak *Phaesolus vulgaris* dan *Momordica charantia*) jangka pendek dalam kontrol glikemik pasien Diabetes Mellitus (DM) Tipe II terhadap obat hipoglikemia oral (OHO). Studi eksperimental berupa uji klinis acak dengan desain paralel antar subjek dilakukan pada pasien DM tipe II yang memenuhi kriteria seleksi (n=60, masing – masing 30 partisipan) dengan lokasi dua Puskesmas yang berada di kota Mataram. Partisipan dialokasikan dalam kelompok perlakuan (OHO + 270 mg ekstrak *Phaesolus vulgaris* dan *Momordica charantia* 2x2 kapsul dalam sehari po 1/2h ac) dan kontrol OHO. Karakteristik demografis dan kesan terapi diperoleh melalui wawancara serta pemeriksaan fisik. Gula darah puasa (GDP) diukur pada H0, H7, H14. Kebermaknaan GDP antar kelompok dianalisa secara statistik menggunakan uji *t-test*. Data karakteristik demografik dianalisis menggunakan uji *chi kuadrat*. Kesan terapi disajikan secara deskriptif. Hasil karakteristik demografik pasien menunjukkan tidak ada perbedaan secara signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan (p>0,05). Pada aras signifikansi 95%, rerata GDP kelompok perlakuan (10,46 ± 89,75; 4,96 ± 90,99) tidak berbeda bermakna dengan kontrol (0,73 ± 93,06 ; 23,83 ± 100,94) pada H7 dan H14. Efek samping dialami pada dua pasien berupa lemas dan hipoglikemia . Kesan terapi H14 tidak memberikan perbaikan pada sebagian besar partisipan. Berdasarkan studi ini, suplementasi produk herbal antidiabetes dan OHO selama 2 minggu tidak memperbaiki kontrol glikemik pasien DM tipe II. Bias dalam studi mendorong perbaikan desain dan tatalaksana studi lanjut.

**Kata kunci:** Studi Preeliminari, Suplemen Herbal Antidiabetes, DM Tipe 2

---

**Abstract:** The aim of this preliminary study is to compare the effect of supplement herbal product (contained the combination of extract *Phaesolus vulgaris* and *Momordica charantia*) and control for short term glycemic control in patient with diabetes mellitus type 2. A randomised clinical trial using paralel design subject has been done in patient with diabetes mellitus type II that meet inclusion criteria (n=60, each group consist of 30 patients). The research held on two public health center in Mataram. The participant alocated on two groups which are the group that got oral hypoglycemic medicine with the herbal product and the control group that only got oral hypoglycemic medicine. The character demographic of the patient and the result of the therapy was obtained by patient interviewed and physical assesment. Fasting Blood Glucose was measured on day 0, 7 and 14. The character demographic was analyzed using chi squared test, and there were no significant different on both treated and controlled group (p>0,05; CI 95%). There were also no significant different found between control and the treated group (0.73 ± 93,06 ; 23,83 ± 100,94) on day 7 and day 14 analyzed using t-test. Adverse effect was found in 2 patient (hypoglicemia, weak). According to this study, the combination between supplement herbal product and oral hypoglycemic medicine does not improved glycemic control on patient with diabetes mellitus type 2. Bias in this studies encourages improvement in design and management of further studies.

**Keywords:** Preliminary Study, Antidiabetic Herbal Supplement, T2DM

---

#### PENDAHULUAN

Agen antidiabetes sintetik memiliki tantangan dalam aspek efikasi, keamanan, dan biaya. Sebagai contoh sulfonilurea bersifat efektif biaya namun memiliki resiko efek samping hipoglisemia yang

tinggi dan peningkatan berat badan [1]. Terapi herbal menjadi pilihan karena komponen fitokimia seperti polisakarida, fenolat, terpenoid, tanin dan steroid secara sinergis dengan prinsip “killing several birds with one stone” [2]. Buncis dan pare merupakan

contoh tanaman obat yang telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan kencing manis [3,4]

Buncis (*Phaseolus vulgaris*) kaya akan protein, pati, serat, mineral, vitamin B dan senyawa antioksidan [5]. Selain itu hasil penapisan fitokimia serbuk ekstrak etanol buah buncis menunjukkan kandungan flavonoid, alkaloid, fenol, saponin, steroid dan triterpenoid [6]. Senyawa fenolat, alfa amilase dan serat menyebabkan buncis merupakan asupan yang baik bagi pasien diabetes [7]. Uji pre-klinis maupun klinis menunjukkan efek antidiabetes dari buncis sebagaimana hasil telaah literatur Singhal, dkk. 2014 dan Nyau, 2014[8,9]. Sebagai contoh, ekstrak etanol 300 mg/kgBB buah buncis dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes dengan respons lebih besar dibandingkan metformin [10]

Pare (*Momordica charantia*) telah digunakan sebagai obat maupun nutrasetikal yang digunakan dalam mengatasi berbagai gangguan inflamasi termasuk diabetes [11]. Buah pare tinggi kalori, kaya vitamin, mineral, dan senyawa antioksidan seperti senyawa fenolat. Momordisin, karantin, polipeptida P dan vicin merupakan senyawa bioaktif yang berperan sebagai antidiabetes. Data efikasi telah diperoleh melalui studi biokimia dan uji hewan [12]. Standardisasi formulasi, ukuran sampel yang cukup, pengacakan, alokasi intervensi dan penyamaran personal serta partisipasi merupakan tantangan dalam uji klinis sehingga diperoleh hasil dengan kualitas studi yang baik [13]

Khasiat buah pare dan buncis sebagai antidiabetes telah diteliti secara preklinis dan klinis. Berdasarkan penelitian Achmad, dkk tahun 2016 menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol buah pare dan buncis dengan dosis 125 mg/kg BB-100 mg/kg BB menunjukkan penurunan rata-rata kadar glukosa darah dan luasan dibawah kurva yang berbeda secara signifikan dengan kontrol negatif ( $p < 0.05$ ) pada tikus uji diinduksi glukosa. Efek sinergis dapat teridentifikasi melalui penurunan glukosa darah campuran yang berbeda signifikan dibandingkan pemberian secara tunggal [14]

Uji klinis desain menyilang, silang, tersamar ganda, dan terkontrol salahsatu produk ekstrak telah dilakukan pada 43 pasien diabetes mellitus tipe II (10 pria, dan 33 wanita). Ekstrak etanol campuran daun angkana, buah pare, buah buncis dan sambiloto diberikan dalam dosis 22 mg/kg BB pada kelompok perlakuan sementara kelompok kontrol positif mendapatkan glibenklamid 5 mg. Keduanya diberikan sekali sehari pada waktu sarapan. Ekstrak mampu menurunkan glukosa darah puasa dan postprandial meski tidak sebaik glibenklamid dengan kelompok kombinasi memiliki efikasi terbaik [15].

Pengembangan produk kombinasi pare dan buncis telah dilakukan baik di skala penelitian maupun komersial. Berdasarkan penelitian Hayati, dkk. tahun

2019 diperoleh formula serbuk efervescen kombinasi ekstrak etanol buah pare dan buncis 300-500 mg dengan campuran sukralosa dan aspartam dengan sifat alir yang sangat sukar. Diabmineer® merupakan salahsatu produk fitofarmaka yang mengandung ekstrak etanol buah pare dan buncis disamping dua herbal lainnya [16]

Untuk tataran jamu, terdapat salahsatu produk yang telah terdaftar dan dipasarkan sebagai jamu kencing manis baik untuk pengobatan maupun pemeliharaan dengan komposisi ekstrak etanol buah pare dan buncis 270 mg. Hasil uji pH, angka lempeng total dan angka kapang khamir pada serbuk produk menunjukkan produk memenuhi persyaratan kualitas hingga penyimpanan 6 bulan [17]. Meski telah dipasarkan, uji klinis produk tersebut dalam rangka validasi efek masih belum dilakukan. Berdasarkan pendekatan *reverse pharmacology*, alur penelitian obat dimulai dari uji klinis awal tahap 1 atau 2 [18]. Pada fase awal uji biasanya bersifat eksploratif [19]

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan membandingkan pengaruh suplementasi produk herbal antidiabetes (kombinasi ekstrak *Phaseolus vulgaris* dan *Momordica charantia*) jangka pendek dalam kontrol glikemik pasien DM Tipe II terhadap obat hipoglikemia oral (OHO) tunggal. Melalui luaran berupa informasi efek produk terhadap kadar gula darah puasa dan kesan terapi pasien dapat mendukung saintifikasi pengembangan produk alternatif komplementer untuk mengatasi permasalahan diabetes baik di provinsi NTB maupun secara nasional.

## METODE PENELITIAN

Penelitian merupakan studi pendahuluan uji klinik acak pada pasien DM Tipe II menggunakan pembandingan obat hipoglikemia oral (OHO) dengan desain paralel atau antar subjek. Plasebo tidak digunakan terkait resiko hipoglisemia pasien.

Tahapan penelitian meliputi : 1) pengajuan izin kelaikan etik ; (2) penetapan lokasi dan sumber sampel penelitian; (3) sosialisasi protokol dan instrument penelitian; (4) skrining, pengujian fisik dan riwayat pasien proformae sebelum uji; (5) penilaian terapi terutama kadar gula darah,, kesan terapi, dan efek samping; dan (6) dokumentasi, analisa, dan pengolahan data.

Izin kelaikan etik diajukan melalui Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram. Penelitian berlokasi di Kelompok Prolanis dua Puskesmas di kota Mataram. Pasien yang telah memenuhi persyaratan terbagi secara acak menjadi dua kelompok yang masing-masing menerima perlakuan berupa produk suplemen herbal dan obat hipoglikemia oral

Kriteria seleksi penelitian meliputi inklusi dan eksklusi [20] Kriteria inklusi terdiri atas : (1)

Pria atau wanita berusia 30-70 tahun, (2) Pasien DM tipe II dengan kadar gula darah puasa > 126 mg/dL atau 200 mg/dL, (3) Pasien dengan menggunakan obat hipoglikemia oral dalam kontrol diabetes, (4) Pasien tidak memiliki komplikasi berat (koma diabetik), (5) Tidak sedang menjalani pengobatan penyakit lain, (6) Bersedia menandatangani surat persetujuan ikut serta penelitian

Kriteria eksklusi terdiri atas : (1) pasien DM dengan tambahan insulin dalam pengobatan DM (2) pasien riwayat alergi pada obat yang digunakan (3) Memiliki riwayat penyakit hati, ginjal, dan sistem kardiovaskuler (4) Menggunakan obat-obatan selain yang diteliti pada kurun waktu 2 minggu sebelum penelitian, selama penelitian baik untuk diabetes maupun selainya. (5) Wanita hamil atau menyusui (6) Tidak bersedia untuk mengikuti penelitian termasuk tidak menaati prosedur penelitian. Kriteria diagnosa diabetes mengacu pada skema langkah diagnostik [21,23].

Ukuran sampel yang digunakan dalam uji klinik terkendali secara keseluruhan sejumlah 100 orang dengan masing-masing kelompok kontrol dan uji terdiri atas 50 orang. Hal ini sesuai dengan pustaka protokol uji klinis DM membutuhkan 60-100 orang sampel [20]. Meski demikian ada penelitian lain yang menggunakan 40 orang sampel untuk mencapai *power* 90% dalam aras kebermaknaan 0,05 [15].

Sosialisasi protokol dilanjutkan dengan skrining menggunakan daftar tilik dilakukan untuk memperoleh *informed consent*. Jika pasien memenuhi kriteria, data demografis dicatat dan dilakukan pengukuran gula darah oleh tim. Partisipan diklasifikasikan kedalam dua kelompok (kontrol dan perlakuan) secara seimbang. Randomisasi partisipan dilakukan dengan petugas puskesmas.

Bahan penelitian yang diberikan berupa produk suplemen herbal kombinasi (270 mg ekstrak buncis dan pare) diminum dua kapsul 30 menit sebelum makan pagi dan malam. OHO yang diresepkan diminum siang hari. OHO juga digunakan sebagai kontrol. Perubahan kadar GDP akibat OHO tidak cepat sehingga lama pengobatan dianjurkan 2-3 minggu dengan pengamatan hasil (kadar gula darah, efek samping) berkala tiap akhir minggu [20], yakni hari ke-7 dan 14

Pasien dinyatakan gagal apabila pasien : (1) tidak kembali pada waktu kontrol yang ditentukan, (2) tidak mengikuti aturan pemakaian obat secara benar, (3) mendapatkan obat lain selain obat yang diteliti baik untuk DM tipe II maupun penyakit lain, (4) mendapati komplikasi sehingga harus mengalami pengobatan lain akibat komplikasi.

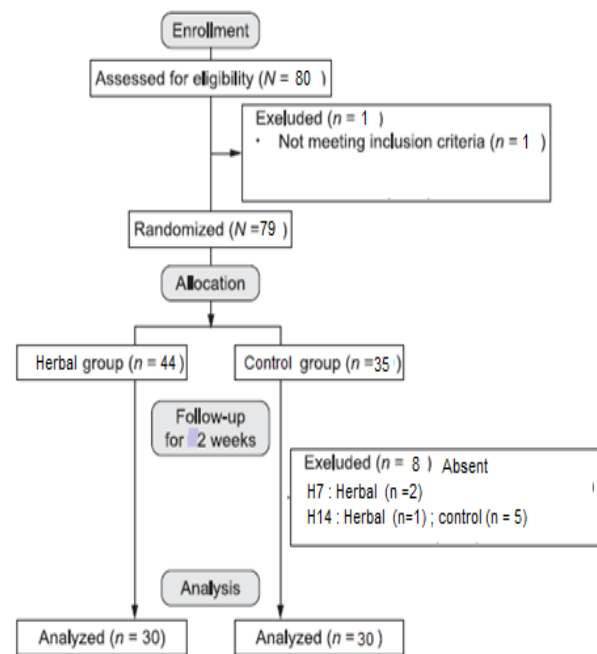
Pengobatan pada pasien selama studi dapat dihentikan dan digantikan dengan pengobatan lain

yang dipandang tepat apabila : (1) Gejala penyakit memburuk hingga sangat berat (misal pada gula darah puasa >200 mg/dL dan tak terkontrol) dan terjadi efek samping dan komplikasi yang serius.

Rerata gula darah puasa (luaran primer), efek samping dan kesan terapi (luaran sekunder) dicatat dalam form yang telah tersedia. Data perbedaan gula darah puasa H0, H7 dan H14 dianalisa secara statistik dengan uji t (terdapat perbedaan yang signifikan). Adapun kesan terapi dan efek samping dievaluasi secara deskriptif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada partisipan di kelompok lansia dua Puskesmas di Kota Mataram pada bulan Juli - November 2019 berdasarkan surat izin kelaikan etik No. 269/UN18.F7/ETIK/2019. Alur partisipan diilustrasikan pada Gambar 1. Pada awal pengujian 1 orang tereksklusi akibat usia pasien diluar dari kriteria inklusi. Rentang inklusi 60 tahun dalam pustaka diperlebar menjadi 70 tahun akibat ketiadaan partisipan di daerah populasi.



Gambar 1 Alur partisipan uji klinis

Eksklusi lanjutan terjadi pada periode follow up baik H0 maupun H7 akibat ketidakhadiran partisipan. Kelompok kontrol menggunakan OHO berupa glibenklamid atau metformin sesuai dengan yang diresepkan. Kelompok herbal sama dengan kelompok kontrol namun ditambah dengan produk suplemen herbal (270 mg buncis dan pare) dalam bentuk kapsul Karakteristik demografik partisipan diilustrasikan dalam Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 dapat diperoleh bahwa karakteristik demografik partisipan baik kelompok

perlakuan dan kontrol tidak memiliki perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) sehingga kedua kelompok memiliki *baseline* yang sama. Partisipan memiliki latar belakang pendidikan dan pekerjaan yang rendah. Kondisi hipertensi menjadi penyerta yang ditemukan pada 6 dan 4 orang (13,33 dan 20 %) berturut-turut untuk kelompok perlakuan dan normal.

Hasil pengukuran gula darah puasa (GDP)

yang dilakukan pada H0, H7 dan H14 diilustrasikan pada Tabel 2. Berdasarkan Tabel 2 tidak diperoleh perubahan kadar GDP yang signifikan baik intra-maupun interkelompok pada H0, H7, dan H14 ( $p > 0,05$ ). Pada kondisi *baseline* (H0), hal ini menunjukkan karakteristik GDP partisipan pada kedua kelompok komparabel. Nilai GDP tinggi diindikasikan dengan  $> 126$  mg/dL.

Tabel 1. Karakteristik Demografik Partisipan

Parameter	Perlakuan (n =30)	Kontrol (n = 30)	Nilai p
Umur(tahun)	54,17 ± 8,48	52,76 ± 9,87	0,711
<b>Jenis Kelamin</b>			
Pria	6	2	2,07
Wanita	24	28	
<b>Tingkat Pendidikan</b>			
<SD	22	22	0,770
>SD	8	8	
<b>Pekerjaan</b>			
IRT	23	27	0,168
Lainnya	7	3	
<b>Penyerta</b>			
Hipertensi	6	4	0,488
Normal	24	26	

Tabel 2. Hasil Pengukuran GDP Partisipan

GDP (mg/dL)	Perlakuan (n =30)	Kontrol (n = 30)	Nilai p
H0	245,53 ± 97,33	159,26 ± 16,85	0,850
H7	235,06 ± 94,70	156,26 ± 16,44	0,792
H14	240,56 ± 78,71	151,43 ± 16,62	0,981
H7-H0	10,46 ± 89,75	0,73 ± 93,06	0,654
H14-H0	4,96 ± 90,99	23,83 ± 100,94	0,452
p H7-H0	0,528	0,966	
p H14-H0	0,767	0,266	

Penurunan nilai GDP yang tidak signifikan selama periode *follow up* terjadi pada kedua kelompok. Hal ini mengindikasikan kedua kelompok tidak dapat memperbaiki kontrol glikemik pasien. Indikasi ini perlu untuk dibuktikan lebih lanjut karena terdapat faktor-faktor yang menyebabkan bias sebagai berikut :

1. Studi pendahuluan belum optimal pada target studi. Uji klinis pernah dilakukan pada herbal dengan partisipan pasien DM2 di daerah kabupaten dengan keberterimaan dan kepatuhan yang tinggi. Hal ini memiliki perbedaan ditinjau dari arus informasi dan pola perilaku masyarakat kota, sehingga harus dipertimbangkan dalam stratifikasi variabel perancu
2. Studi epidemiologi perlu dilakukan lebih mendalam pada partisipan. Sebagai contoh

dalam kriteria inklusi mengalami perluasan pada umur semula 60 tahun ditingkatkan menjadi 70 tahun. Demikian juga pada kriteria eksklusi hipertensi sebagai penyerta masih diperkenankan untuk mengikuti studi. Hal ini diakibatkan karena hampir penyakit penyerta ini ditemukan pada setiap partisipan

3. Waktu pelaksanaan studi. Perlakuan dan kontrol diberikan pada bulan November 2019 sehingga tidak memperhitungkan perayaan Maulid Nabi sebagai tradisi masyarakat Sasak. Olahan karbohidrat sebagai bagian dari tradisi disajikan dalam waktu satu bulan sehingga akan mempengaruhi pola makan dan berdampak pada kontrol glikemik yang rendah.
4. Tingkat kepatuhan pasien : Sehubungan dengan

cakupan Puskesmas dengan daerah geografis yang luas memungkinkan lokasi partisipan cukup jauh, sehingga berimplikasi pada frekuensi kedatangan partisipan menjadi tidak teratur. Hal ini ditingkatkan dengan usia pasien yang sudah tua sehingga membutuhkan pendamping ke Puskesmas

5. Waktu pemberian yang terlalu pendek : Wawancara dengan produsen menunjukkan hasil observasi produsen pada pelanggan (n = 50 orang) menunjukkan bahwa kontrol glikemik secara stabil terjadi pada partisipan dengan penyerta hipertensi dan lama penggunaan 3 bulan pada partisipan dengan kombinasi OHO dan insulin.

Efek samping pascaterapi berupa rasa lemas dan hipoglisemia dirasakan oleh 2 orang partisipan dari kelompok perlakuan. Gejala hipoglisemia ditemukan pada H-7 dengan salah satu partisipan memiliki kadar gula darah < 65 mg/dL (52 mg/dL). Gejala hipoglisemia terjadi di luar rentang waktu (>1-1,5 jam) setelah penggunaan suplemen. Untuk memastikan apakah suplemen yang dapat menimbulkan efek samping pada pasien dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

Kesan terapi setelah perlakuan menunjukkan pada pemberian suplemen dengan angka 3 yaitu serupa yang menunjukkan tidak ada perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan, meski beberapa pasien menunjukkan perbaikan seperti lebih mudah tidur.

Studi yang dilakukan kontradiksi dengan studi sebelumnya yang menunjukkan efikasi pada campuran kedua herbal tersebut [14,15]. Untuk uji klinis yang telah dilakukan, penurunan GDP secara signifikan pasca pemberian campuran ekstrak sambiloto, buncis, pare, dan angkana sehingga efikasi yang ditimbulkan mungkin berasal dari kelima herbal yang sinergis

Uji klinis pada produk tunggal dan kombinasi cukup banyak namun memberikan hasil yang beragam serta terbatas secara metodologis terkait isu standarisasi dan kontrol kualitas *Cochrane review* pada 4 penelitian yang dilakukan Cheow (2012) pada 4 penelitian dengan 479 sampel tidak menunjukkan perbedaan signifikan efek hipoglisemik terhadap plasebo [22]

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam studi pendahuluan, perlu dilakukan penelitian lanjut dengan memperhatikan hal-hal berikut:

1. Penelitian dengan desain studi uji klinik acak terkendali disertai penyamaran dapat meningkatkan validitas uji yang dilakukan
2. Studi pendahuluan perlu dilakukan secara intensif terkait dengan kriteria target, aspek epidemiologi dan sosiokultural, waktu

pengamatan, lama dan keseragaman pemberian dan tingkat kepatuhan pasien sehingga dapat meminimalisasi bias.

3. Jumlah sampel perlu dihitung berdasarkan dengan pertimbangan kekuatan uji.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh kesimpulan *sebagai* berikut suplementasi produk suplemen herbal (270 mg ekstrak buncis dan pare) dua kali sehari secara oral selama 2 minggu bersama dengan obat hipoglikemia oral tidak memperbaiki kontrol glikemik pasien secara bermakna dibandingkan administrasi OHO tunggal

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Indonesia, P. E. (2015). Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. *Pb. Perkeni*.
- [2] Chang, C. L., Lin, Y., Bartolome, A. P., Chen, Y. C., Chiu, S. C., & Yang, W. C. (2013). Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013*.
- [3] Dalimartha, S. (2000). *Atlas tumbuhan obat Indonesia* (Vol. 2). Niaga Swadaya.
- [4] Ekasari, W. (2018). *Tanaman dan Kesehatan : Terapi Alternatif Tiga Penyakit Utama Dengan Bukti Ilmiah*. Indomedia Pustaka: Sidoarjo hal. 15-17
- [5] Lim, T. K. (2015). *Colocasia esculenta*. In *Edible medicinal and non medicinal plants* (pp. 454-492). Springer, Dordrecht.
- [6] Nugrahani, R., Andayani, Y., & Hakim, A. (2017). Skrining fitokimia dari ekstrak buah buncis (*Phaseolus vulgaris* L) dalam sediaan serbuk. *Procedia Kimia, 1*(1).
- [7] Steiner, D., Marçon, C. R., & Sabban, E. N. C. (2018). Diabetes, non-enzymatic glycation, and aging. In *Dermatology and Diabetes* (pp. 243-279). Springer, Cham.
- [8] Singhal, P., Kaushik, G., & Mathur, P. (2014). Antidiabetic potential of commonly consumed legumes: a review. *Critical reviews in food science and nutrition, 54*(5), 655-672.
- [9] Nyau, V. (2014). Nutraceutical perspectives and utilization of common beans (*Phaseolus vulgaris* L.): A Review. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development, 14*(7), 9483-9496.
- [10] Andayani, Y. (2003). Mekanisme aktivitas antihiperqlikemik ekstrak buncis (*Phaseolus vulgaris* linn) pada tikus diabetes dan identifikasi Komponen aktif. *Disertasi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.

- [11] Bortolotti, M., Mercatelli, D., & Polito, L. (2019). Momordica charantia, a nutraceutical approach for inflammatory related diseases. *Frontiers in pharmacology*, 10, 486.
- [12] Joseph, B., & Jini, D. (2013). Antidiabetic effects of Momordica charantia (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(2), 93-102.
- [13] Peter, E. L., Kasali, F. M., Deyno, S., Mtewa, A., Nagendrappa, P. B., Tolo, C. U., ... & Sesaazi, D. (2019). Momordica charantia L. lowers elevated glycaemia in type 2 diabetes mellitus patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of ethnopharmacology*, 231, 311-324.
- [14] Achmad, A. (2016). Efektivitas Ekstrak Buah Pare (Momordica charantia) dan Buncis (Phaseolus vulgaris) untuk Penurunan Kadar Gula Darah dan AUC (Area Under Curve). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(1), 25-29.
- [15] Azam, M., Saerang, C., Rahayu, S. R., Indrawati, F., Budiono, I., Fibriana, A. I., ... & Lesmana, R. (2016). A Doubled-Blind, Crossover-RCT in T2DM for Evaluating Hypoglycemic effect of P. indicus, M. charantia, P. vulgaris and A. Paniculata in Central Java. *J. Nat. Remedies*, 16, 108-114.
- [16] Hayati, R., Sari, A., & Alfina, N. (2019). Serbuk effervescent kombinasi ekstrak buah pare (Momordica charantia L.) dan buncis (Phaseolus vulgaris L.) sebagai nutrasetikal. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*, 4(1), 42-48.
- [17] Maripa, B. R., Andayani, Y., & Savalas, L. R. T. (2019). Uji Kualitas Obat Tradisional Antidiabetes Dari Buah Buncis Dan Buah Pare. *JPPIPA (Jurnal Penelitian Pendidikan IPA)*, 5(1).
- [18] Valluri, A. (2015). Reverse Pharmacology. "A new outlook in the drug development process", *International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research* 3(4).
- [19] Rahmatini, R. (2015). Evaluasi Khasiat Dan Keamanan Obat (Uji Klinik). *Majalah Kedokteran Andalas*, 34(1), 31-38.
- [20] Afrianti, R., Yenti, R., & Meustika, D. (2014). Uji aktifitas analgetik ekstrak etanol daun pepaya (Carica papaya L.) pada mencit putih jantan yang di induksi asam asetat 1%. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(1), 54-60.
- [21] Kemenkes, R. I. (2011). Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Melitus.
- [22] Burton, C. A. C., Holmes, J., Murray, J., Gillespie, D., Lightbody, C. E., Watkins, C. L., & Knapp, P. (2011). Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- [23] DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.