



STUDI LITERATUR INTERAKSI HERBA SAMBILOTO SEBAGAI PENURUN GULA DARAH

Adinda Syafa Nur Zamila, Sunarmi*

Poltekkes Kemenkes Surakarta, Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah 57127, Indonesia

*sibulek@gmail.com

ABSTRAK

Prevalensi diabetes mellitus di Indonesia cenderung mengalami peningkatan. Herba sambiloto memiliki kandungan senyawa andrografolid yang dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus. Penggunaan sambiloto bersamaan dengan obat atau bahan jamu lainnya dapat memberikan efek interaksi baik yang menguntungkan atau merugikan. Tujuan pada penelitian ini adalah untuk merekapitulasi interaksi herba sambiloto sebagai penurun kadar gula darah dengan obat maupun tanaman obat lain. Metode penelitian yang digunakan adalah pengumpulan data dengan penelusuran artikel menggunakan kata kunci berupa perpaduan antara kata “interaksi atau interaction atau kombinasi atau combination” dengan kata “sambiloto atau *Andrographis paniculata*”. Pencarian artikel dilakukan pada jurnal yang berindeks di database Google scholar, Garuda ristekbrin dan PubMed pada rentang tahun 2016 – 2021. Berdasarkan penelusuran pada ketiga database diperoleh 490 artikel, yang kemudian ditentukan sampelnya menggunakan diagram PRISMA, sehingga didapatkan 6 artikel yang dianalisis akhir. Berdasarkan hasil review dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak herba sambiloto dengan daun stevia, daun mimba, daun sambung nyawa, dan daun sirsak sinergis dalam menurunkan glukosa darah dibandingkan dengan bentuk tunggalnya. Kombinasi herba sambiloto dan daun kelor tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tunggal, sedangkan kombinasi dengan secang menghasilkan efek yang antagonis.

Kata kunci: interaksi; kombinasi; sambiloto

INTERACTION OF ANDROGRAPHIS PANICULATA AS ANTIHYPERGLYCEMIC : A LITERATURE STUDY

ABSTRACT

*The prevalence of diabetes mellitus in Indonesia tends to be increased. *Andrographis paniculata* herb contain andrographolide which can reduce blood sugar levels in people with diabetes mellitus. The use of *Andrographis paniculata* herb with drugs or other herbal ingredients can provide beneficial or detrimental interaction effects. The aimed of this study was to recapitulate the interaction of *Andrographis* herb as blood sugar-lowering agents with drugs or other medicinal plants. The research method used was data collection by searching articles published from 2016 – 2021 using the keywords “interaksi” or “interaction, “kombinasi” or “combination” combined with “sambiloto” or “*Andrographis paniculata*”. Articles searched on Google scholar, Garuda ristekbrin, and PubMed databases on the range of 2016 – 2021. Based on searched on the three databases, there were 490 articles obtained, then sample determined by PRISMA diagram and only 6 articles were analyzed at the end. Based on the review, it can be concluded that the combination of *Andrographis* herb extract with stevia leaf, neem leaf, Gynura leaf, and soursop leaf was synergistic in lowering blood glucose compared to it's single form. The combination of *Andrographis* herbs and moringa left was no significant difference compared to the single group, while the combination with sappan wood produced an antagonistic effect.*

Keywords: andrographis; combination; interaction

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun karena pankreas tidak memproduksi cukup insulin, sehingga tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Hal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia) (Pahlevi, 2021). Prevalensi diabetes mellitus di Indonesia mengalami kenaikan dari tahun 2013 sebanyak 6,9% menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Masyarakat Indonesia sudah lama memanfaatkan tanaman berkhasiat sebagai obat untuk menangani masalah kesehatan. Penelitian-penelitian mengenai manfaat sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees.) terhadap penyakit diabetes telah banyak dilakukan. Sambiloto telah diteliti mengandung senyawa aktif andrografolid sebagai senyawa utama yang memiliki rasa yang pahit, dimana tanaman yang memiliki rasa pahit dipercaya oleh masyarakat dapat digunakan sebagai obat antidiabetes. Selain mengandung senyawa andrografolid, terdapat senyawa lainnya yaitu senyawa 14-deoksi-11, 12-didehidroandrografolid, 14-deoksiandrografolid (Niranjan et al., 2010; Patidar et al., 2011).

Penggunaan herbal dengan obat atau dengan herbal lain berpotensi menimbulkan interaksi. Masalah yang dapat timbul akibat interaksi antara obat dengan herbal berupa kegagalan terapi yang sulit diidentifikasi. Kurangnya laporan mengenai pasien yang menggunakan obat secara bersamaan dengan herbal dan ketidakmampuan petugas kesehatan untuk mengidentifikasi munculnya interaksi potensial dan relevan secara klinis berkontribusi terhadap permasalahan tersebut (Sundhani, et al., 2022). Penelitian yang dilakukan Yu et al., (2008) menyebutkan bahwa penggunaan sambiloto pada dosis 1.5 mg/kg dapat menurunkan konsentrasi plasma glukosa tikus yang diinduksi streptozotocin. Andrografolid dapat meningkatkan penggunaan glukosa sehingga terjadi penurunan kadar glukosa pada tikus. Pemberian kombinasi ekstrak terpurifikasi herba sambiloto dan herba pegagan terhadap translokasi protein Glucose transporter type 4 (GLUT-4) pada tikus diabetes mellitus tipe 2 resisten insulin menunjukkan bahwa terdapat pengaruh antidiabetes pada penggunaan ekstrak (Lindawati et al., 2014).

Hasil penelitian lainnya menunjukkan bahwa penggunaan sambiloto bersamaan dengan metformin memberikan daya hipoglikemik yang lebih rendah disbanding bentuk tunggal, namun daya hipoglikemik meningkat jika metformin dikombinasikan dengan campuran sambiloto dan daun salam (Syamsul dkk, 2011; Suharmiati dkk, 2012). Selain itu ekstrak etanol daun sambiloto 234mg/kgBB dengan akarbose 2,05mg/ kgBB yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus terinduksi aloksan (Sukmawati dkk, 2016). Ekstrak etanol daun sambiloto dan ekstrak etanol daun lidah buaya serta kombinasinya memiliki potensi sebagai antihiperglikemik. Namun dosis tunggal daun sambiloto memiliki efek penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok dosis tunggal daun lidah buaya (Kasmawati dkk, 2015). Efek sinergis penurunan kadar gula darah juga didapatkan pada kombinasi ekstrak daun sirih hijau dan ekstrak daun sambiloto (Aprilia dan Safitri, 2020). Pengujian invitro kombinasi ekstrak sambiloto dan glibenklamid menunjukkan adanya penurunan ekspresi gen CYP3A4, dimana hal tersebut dapat berpengaruh pada konsentrasi plasma kedua bahan tersebut (Shofa dkk, 2017).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007/2012 tentang Registrasi Obat Tradisional, obat tradisional seyogyanya memenuhi syarat aman, bermutu, dan bermanfaat. Interaksi obat dengan herbal tidak semuanya mempunyai efek yang merugikan. Beberapa herbal diketahui berinteraksi dengan obat dan hasilnya menguntungkan, seperti mengurangi toksisitas atau mengurangi efek samping lain yang mungkin dialami. Beberapa herbal juga meningkatkan atau menurunkan metabolisme obat sehingga mempengaruhi ketersediaan obat (Putri dan Rusdiana, 2016). Interaksi yang dihasilkan dapat berupa interaksi sinergis, aditif atau

berupa interaksi antagonis yang dapat menimbulkan adverse drug reaction atau obat yang merugikan (Gupta et al., 2017). Sifat antagonis terjadi apabila antara dua zat atau lebih dikombinasikan akan menyebabkan hilangnya atau berkurangnya efek dari zat aktif tersebut karena terjadi kompetisi diantara keduanya, efek aditif terjadi apabila efek yang diakibatkan oleh dua zat aktif tersebut baru muncul setelah dicampurkan dan efek sinergis terjadi apabila efek yang ditimbulkan oleh dua zat atau lebih akan menjadi lebih besar dari pada bila berdiri sendiri (Hodgson, 2011). Penggunaan herba sambiloto dalam kombinasi dengan daun salam menurut data etnofarmakologi dapat memberikan hasil lebih baik berupa penurunan kadar gula darah yang lebih stabil (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2010).

Data tentang interaksi tanaman menjadi panduan serta kewaspadaan dalam mengkombinasikan tanaman obat khususnya pada sambiloto sebagai penurun gula darah. Berdasarkan penelusuran, saat ini terdapat banyak kajian tentang potensi interaksi sambiloto sebagai penurun gula darah, namun belum ada yang merekapitulasi atau merangkum dalam suatu penelitian studi literatur. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi literatur tentang interaksi herba sambiloto sebagai penurun gula darah. Tujuan penelitian ini adalah untuk memberikan gambaran tentang potensi interaksi yang terjadi pada penggunaan herba sambiloto sebagai penurun kadar gula darah dengan obat maupun tanaman obat lain.

METODE

Penelitian ini menggunakan merupakan studi literatur dengan mengikuti diagram PRISMA. Sumber data pada studi literatur ini berasal dari original artikel hasil penelitian yang dipublikasi pada jurnal yang terindeks pada database Garuda ristekbrin, Google scholar, dan PubMed pada rentang waktu 2016 – 2021. Kata kunci pencarian artikel yang digunakan merupakan perpaduan dari kata yang mewakili kata “interaksi” dan “sambiloto” sebagai berikut:

Tabel 1.
Kata Kunci Studi Literatur

Interaksi atau Interaction atau Kombinasi atau Combination	Sambiloto atau Andrographis paniculata
------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

Berdasarkan peninjauan dari berbagai sumber informasi yang diperoleh dari artikel mengenai interaksi herba sambiloto sebagai penurun kadar gula darah telah diperoleh sebanyak 490 artikel. Artikel yang didapatkan kemudian diperiksa duplikasi, sehingga tersisa 252 artikel. Kemudian dilakukan skrining melalui judul dan abstrak didapatkan 39 artikel, dan disaring menjadi 18 artikel terbitan 5 tahun terakhir. Artikel selanjutnya disesuaikan eksklusi dan inklusi sehingga didapatkan 6 artikel yang dianalisis akhir dengan ringkasan hasil akhir sebagaimana Tabel 2.

HASIL

Berdasarkan artikel yang telah direview, didapatkan data bahwa sambiloto dapat memberikan efek penurunan gula darah yang lebih baik apabila dikombinasikan dengan daun stevia, daun mimba, daun sambung nyawa dan daun sirsak. Akan tetapi, pemberian herba sambiloto bersamaan dengan kelor memberikan efek yang sama dengan pemberian tunggal, dan memberikan penurunan kadar glukosa darah yang kurang dibandingkan bentuk tunggal apabila dikombinasikan dengan secang.

Tabel 2.

Ringkasan Hasil Studi interaksi herba sambiloto sebagai penurun gula darah.

Judul	Kombinasi	Efek Interaksi
Uji Efek Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Stevia (Stevia rebaudiana Bert.) Dan Daun Sambiloto (Andrographis folium) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan (Pradini et al, 2017)	Daun Stevia	Kombinasi ekstrak etanol daun stevia dan daun sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan dengan pemberian secara tunggal dengan dosis optimalnya yaitu stevia dan sambiloto 75:25 dengan persentase daya hipoglikemik sebesar 23%. Sambiloto bekerja dengan menghambat gluconeogenesis dan menghambat alfa glukosidase di usus serta menstimulasi sekresi insulin pada sel β pankreas.
Efek Ekstrak Etanol Daun Sambiloto Dan Daun Mimba Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus (Alaydrus et al, 2018)	Daun Mimba	Kombinasi ekstrak daun sambiloto dengan dosis 75 mg/kg BB dan daun mimba dengan dosis 75 mg/kg BB lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin dari pada dosis ekstrak tunggal. Mekanisme kerja dengan meregenerasi kerusakan sel β pankreas akibat induksi streptozotocin.
Uji Aktivitas Antidiabetes dan Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (Andrographis paniculata Ness) dan Daun Sambung Nyawa (Gynura procumbens) pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Alloxan (Andriyani et al, 2019)	Daun Sambung Nyawa	Kombinasi ekstrak etanol herba sambiloto dan daun sambung nyawa lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan pemberian secara tunggal yaitu 50%: 50%. Mekanisme kerja dengan menghambat enzim alfa amylase dan alfa glukosidase yang berfungsi menguraikan karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap oleh usus.
Uji Kombinasi Ekstrak Herba Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm. F.) Nees.) Dan Daun Sirsak (Annona muricata L.) Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan (Anggraini & Kusuma (2019)	Daun Sirsak	Kombinasi ekstrak herba sambiloto dan daun sirsak dapat menurunkan kadar gula darah dibandingkan bentuk tunggalnya. dengan dosis 10,5 mg/kgBB ekstrak herba sambiloto dan 50 mg/kgBB ekstrak daun sirsak. Mekanisme kerja dengan menghambat α -glukosidase dalam saluran pencernaan dan menstimulasi sekresi insulin serta memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas.
Combination Effects of Moringa oleifera Leaf Ethanol Extract and Andrographis paniculata Herb on Blood Glucose Levels and Pancreas Histopathology of Diabetic Rats Induced by Streptozotocin (Fatmawati et al, 2019).	Daun Kelor	Kombinasi ekstrak daun kelor dan sambiloto, tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tunggal ekstrak kelor 300mg/kgBB dan ekstrak sambiloto 300mg/kgBB. Mekanisme kerja dengan meregenerasi sel β panreas dan menurunkan
Hypoglycemic Effect of a Combined Andrographis paniculate and Caesalpinia sappan Extract in Streptozocin-Induced Diabetic Rats (Wediasari et al, 2020)	Secang	Ekstrak gabungan sambiloto dan secang memiliki efek antihiperqlikemik, namun ekstrak tunggal mungkin memiliki potensi yang lebih baik. Secang bertindak sebagai inhibitor DPP4, yang dapat merangsang sel-sel β untuk menghasilkan glukagon dan dapat digunakan untuk menginduksi gluconeogenesis

PEMBAHASAN

Herba sambiloto merupakan salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional. Ekstrak sambiloto telah diteliti dan digunakan secara tradisional sebagai obat, salah satunya untuk menurunkan kadar gula darah. Kandungan andrografolid pada tanaman ini dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes, melalui peningkatan protein pembawa glukosa dalam jaringan dan melalui penghambatan α -glukosidase dalam saluran pencernaan (Burhanuddin & Manggau, 2014). Pada pengobatan ayurveda, sambiloto digunakan untuk

pengobatan penyakit kuning, tonikum hati dan sistem pencernaan secara umum, imunostimulan, pencegahan infeksi, antiinflamasi, antimalaria, masalah kardiovaskuler dan diabetes (Williamson et al, 2009).

Ekstraksi yang digunakan dalam semua penelitian kombinasi herba sambiloto adalah ekstraksi maserasi. Maserasi dipilih karena prosesnya yang cukup sederhana, banyak digunakan serta tidak memerlukan pemanasan yang dapat merusak kandungan metabolit pada sampel. Maserasi dilakukan dengan pelarut etanol 70% atau 96%, setelah didapatkan ekstrak etanol, kemudian dipekatkan diatas rotary evaporator dan dilanjutkan menggunakan waterbath. Semua pengujian interaksi kombinasi herba sambiloto dilakukan pada hewan coba yaitu tikus. Tikus dikondisikan diabetes dengan cara diinduksi menggunakan aloksan (Pradini et al. 2017; Andriyani et al., 2019; Anggraini & Kusuma, 2019) pada rentang dosis 160-175mg/kgBB dan streptozotocin (Alaydrus et al., 2018; Fatmawati et al., 2019; Wediasari et al., 2020) pada rentang dosis 35-45 mg/kgBB. Pemberian aloksan menyebabkan nekrosis sel-sel β pankreas yang mengakibatkan meningkatnya stres oksidatif, sehingga sekresi insulin akan menurun dan mengakibatkan hiperglikemia (Andriyani et al., 2019). Streptozotocin sering digunakan sebagai induksi insulin-dependent dan non-insulin-dependent diabetes mellitus pada hewan uji karena selektif merusak sel β pankreas. Streptozotocin bekerja langsung pada sel β pankreas dengan aksi sitotoksiknya sehingga dapat digunakan sebagai induksi diabetes mellitus. Streptozotocin sebagai agen diabetogenik dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stress oksidatif (Alaydrus et al., 2018).

Pradini et al., (2017) menyatakan bahwa kombinasi ekstrak etanol daun stevia dan daun sambiloto dapat menurunkan gula darah lebih efektif dari pemberian secara tunggal. Penurunan kadar gula darah paling tinggi terdapat pada kombinasi stevia dan sambiloto dengan daya hipoglikemik sebesar 23% dengan dosis optimalnya yaitu stevia dan sambiloto 75:25. Mekanisme kerja dari stevia dengan zat diterpen glikosida steviosida dan steviol dapat menstimulasi sekresi insulin melalui aksi langsung pada sel β pankreas dan dapat memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas. Hasil dari penelitian Alaydrus et al., (2018) menyatakan bahwa kombinasi daun sambiloto dan daun mimba memiliki efek lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah daripada bentuk tunggalnya, dengan dosis sebesar 75 mg/kg BB daun sambiloto dan 75 mg/kg BB daun mimba. Berdasarkan uji fitokimia pada penelitian ini, diketahui bahwa daun sambiloto dan daun mimba memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol. Dengan adanya senyawa tersebut kombinasi ini mampu bekerja secara efektif untuk meregenerasi kerusakan sel β pankreas akibat induksi streptozotocin.

Penelitian yang dilakukan Andriyani et al., (2019) menyatakan kombinasi ekstrak etanol herba sambiloto dan daun sambung nyawa lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan pemberian secara tunggal, dengan dosis 50% : 50%. Mekanisme kerja flavonoid pada sambung nyawa dapat menghambat enzim alfa amylase dan alfa glukosidase yang berfungsi menguraikan karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap oleh usus. Penghambatan pada kedua enzim ini mengakibatkan terganggunya proses pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida sehingga tidak dapat diserap oleh usus. Dengan demikian, kadar gula darah tidak meningkat setelah mengkonsumsi makanan atau minuman yang mengandung gula atau senyawa yang dapat dipecah menjadi gula. Penelitian yang dilakukan Anggraini & Kusuma (2019) menunjukkan kombinasi ekstrak herba sambiloto dan daun sirsak dapat menurunkan kadar gula darah daripada bentuk tunggalnya dengan dosis 10,5 mg/kgBB ekstrak herba sambiloto dan 50 mg/kgBB ekstrak daun sirsak. Daun sirsak memiliki senyawa flavonoid (quersetin) sebagai agen hipoglikemik dengan menstimulasi sekresi insulin, memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas, dan inhibitor enzim α -glukosidase.

Menurut penelitian yang dilakukan Fatmawati et al., (2019) menyatakan kombinasi kelor dan sambiloto tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tunggal. Daun kelor mengandung senyawa flavonoid yang dapat meregenerasi sel β pankreas pada hewan uji tikus diabetes. Ekstrak etanol daun kelor dapat mereduksi radikal bebas reaktif, dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada mencit yang diinduksi streptozotocin. Sedangkan mekanisme sambiloto terdapat andrografolida sebagai antidiabetik dengan menurunkan resistensi insulin. Studi kombinasi ini menunjukkan adanya efek saling mendukung efek terhadap satu indikasi dengan mekanisme yang berbeda antara kelor dan sambiloto. Hasil dari penelitian ini menyatakan dosis kombinasi kelor dan sambiloto tidak terdapat perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan dosis tunggal kelor 300mg/kgBB dan sambiloto 300mg/kgBB.

Menurut penelitian Wediasari et al., (2020) bentuk tunggal sambiloto dan secang lebih baik dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan kombinasinya. Sambiloto bekerja dengan menginduksi translokasi GLUT4, memulihkan sel-sel pulau langerhans, dan meningkatkan enzim antioksidan, mengendalikan penyerapan dan oksidasi glukosa, sementara secang menghambat glukosidase. Namun pada penelitian kombinasi sambiloto dan secang meningkatkan glukosa darah puasa. Ketika glukosa darah rendah, tubuh mengkompensasi untuk memproduksi hormon glukagon untuk menghasilkan glukosa melalui glukoneogenesis. Secang bertindak sebagai inhibitor DPP4 (Dipeptidyl peptidase 4), yang dapat merangsang sel-sel β untuk menghasilkan glukagon dan dapat digunakan untuk menginduksi glukoneogenesis. Di sisi lain, adiposit dalam kelompok secang dan kombinasi sambiloto dengan secang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Kondisi ini dapat berperan dalam naiknya kadar gula darah puasa. Hasil dari penelitian ini menunjukkan ekstrak gabungan sambiloto dan secang memiliki efek antihiperlipemik, namun ekstrak tunggal mungkin memiliki potensi yang lebih baik. Berdasarkan hasil review literatur diatas didapatkan bukti bahwa herba sambiloto memiliki interaksi yang sinergis dengan daun stevia, daun mimba, daun sambung nyawa dan daun sirsak, antagonis dengan secang. Sementara penggunaan herba sambiloto dengan daun kelor tidak memberikan efek yang berbeda dengan dosis tunggal.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak herba sambiloto dengan daun stevia, daun mimba, daun sambung nyawa dan daun sirsak sinergis dalam menurunkan glukosa darah. Kombinasi herba sambiloto dan daun kelor tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tunggal, sedangkan kombinasi dengan secang menghasilkan efek yang antagonis.

DAFTAR PUSTAKA

- Alaydrus, S., Alifia, Anam, S. (2018). Efek Ekstrak Etanol Kombinasi Daun Sambiloto Dan Daun Mimba Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 15(1), 9–17.
- Andriyani, R., Tyas, N., Dinah, F. A. (2019). Uji Aktivitas Antidiabetes dan Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Alloxan. *IJMS-Indonesian Journal On Medical Science*, 6(1), 14–20
- Anggraini, M. D., Kusuma, E. W. (2019). Uji Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Herba Sambiloto (*Andrographis Paniculata* (Burm. F.) Nees.) Dan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 11(01), 24–29

- Aprilia, P., Safitri, C.I.N.H. 2020. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Herba Sambiloto dan Daun Sirih Hijau pada Mencit. Seminar Nasional Pendidikan Biologi dan Saintek (SNPBS) ke-V: 553 – 561.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2010). Acuan Sediaan Herbal Volume V Edisi I. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Burhanuddin, M. A., Manggau, F. A. (2014). Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Dan Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus Musculus*) Akibat Efek Dekametason. *JST Kesehatan*, 4(1), 17-24.
- Fatmawati, A., Bachri, Moch. S., Nurani, L. H. (2019). Combination Effects of Moringa oleifera Leaf Ethanol Extract and *Andrographis paniculata* Herb on Blood Glucose Levels and Pancreas Histopathology of Diabetic Rats Induced by Streptozotocin. *Traditional Medicine Journal*, 24(2), 85–90.
- Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., Roufogalis, B. D. (2017). Interactions Between Antidiabetic Drugs and Herbs: An Overview of Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 9(59), 1–12.
- Hodgson, E. (2011). *A Textbook of Modern Toxicology, Fourt Edition*. North Carolina University. North Carolina: John Willey & Sons.
- Kasmawati, H., Suryani, & Mutmainna. (2015). Efek Antihiperqlikemik Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (*Aloe vera* Linn) dan Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) serta Kombinasinya pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Majalah Farmasi*, 1(2), 5–9.
- Kemendes RI. (2018). Hasil Utama Riskesdas 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Lindawati, N. Y., Nugroho, A. E., Pramono, S. (2014). Pengaruh Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (*Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees) dan Herba Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) Terhadap Translokasi Protein Glut-4 pada Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Resisten Insulin. *Traditional Medicine Journal*, 19(2), 62–69
- Niranjana, A., Tewari, S. K., Lehri, A. (2010). Biological Activities of Kalmegh (*Andrographis paniculata* Nees) and its Active Principles-A Review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 1(2), 125–135.
- Patidar, S., Gontia, A. S., Upadhyay, A., Nayak, P. S. (2011). Biochemical Constituents in Kalmegh (*Andrographis paniculata* Nees.) Under Various Row Spacing's and Nitrogen Levels. *World Applied Sciences Journal*, 15(8), 1095–1099.
- Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007/2012. (2012). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007 Tahun 2012: Registrasi Obat Tradisional. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Pradini, S. A., Pambudi, P. R., Dinah, F. A. (2017). Uji Efek Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Stevia (*Stevia Rebaudiana* Bert.) Dan Daun Sambiloto (*Andrographis folium*) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *IJMS-Indonesian Journal On Medical Science*, 4(2), 177–182.
- Putri, Y. K., Rusdiana, T. (2016). Perbandingan Berbagai Interaksi Obat dengan Herbal: Article

- Review. *Farmaka*, 14(1), 203-213.
- Shofa, A.F., Purba, A.V., Setyahadi, S. 2017. Interaksi Ekstrak Etanol Sambiloto (*Andrographis Paniculata* (Burm.F.)Ness) Dengan Glibenklamid Terhadap Ekspresi Gen CYP3A4 Pada Kultur Sel Hepg2. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(2): 73–78.
- Suharmiati, & Roosihermiatie, B. (2012). Studi Pemanfaatan dan Keamanan Kombinasi Metformin dengan Ekstrak Campuran *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum* untuk Pengobatan Diabetes Mellitus (Preliminary Study). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 15(2), 110–119.
- Sukmawati, Harsita, M. A., & Kosman, R. (2016). Uji Efek Hipoglikemik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Dengan Akarbose Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Terinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 08(02), 75–82.
- Sundhani E, Lukitaningsih E, Nurrochmad A, Nugroho AE. 2022. Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic herb–drug interactions of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and andrographolide: A systematic review. *J Herbmed Pharmacol*.11(2):154-165
- Syamsul, E. S., Nugroho, A. E., & Pramono, S. (2011). Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burn.F.) Nees.) Dan Metformin Pada Tikus Dm Tipe 2 Resisten Insulin. *Majalah Obat Tradisional*, 16(3), 124–132.
- Wediasari, F., Nugroho, G. A., Fadhilah, Z., Elya, B., Setiawan, H., Mozef, T. (2020). Hypoglycemic Effect of a Combined *Andrographis paniculata* and *Caesalpinia sappan* Extract in Streptozocin-Induced Diabetic Rats. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2020, 1–9.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. 2009. *Stockley’s Herbal Medicines Interactions, a Guide to the Interactions of Herbal Medicines, Dietary Supplements and Nutraceuticals with Conventional Medicines*. London: Pharmaceutical Press.
- Yu, B. C., Chang, C. K., Su, C. F., Cheng, j. T. (2008). Mediation Of B-Endorphin In *Andrographolide* Induced Plasma Glucoselowering Action In Type I Diabetes-Like Animals. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology* , 337, 529–540.