

Potensi Tanaman Herbal Antidiabetes untuk Minuman Obat: Sebuah Literatur Review

Yulin Prisdiany¹, Irma M. Puspitasari^{1,2}, Norisca A. Putriana³, Mas Rizky A. A. Syamsunarno⁴

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Pusat Unggulan Iptek Perguruan Tinggi (PUI-PT) Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ⁴Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. Pada tahun 2012, diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian. Seiring berkembangnya pengetahuan, saat ini tanaman herbal lebih banyak digunakan sebagai bahan obat. Salah satu sediaan yang saat ini sedang banyak dikembangkan adalah sediaan minuman herbal. Minuman herbal kaya akan senyawa bioaktif alami. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif ini memberikan banyak efek biologis, seperti antioksidan, antibakteri, antidiabetes, dan lain-lain. Salah satu permasalahan yang berkaitan dengan penggunaan tanaman herbal adalah kurangnya penelitian atau pengujian secara ilmiah yang menunjukkan khasiat dari tanaman obat yang digunakan. Artikel ini memberikan gambaran secara ilmiah tentang tanaman herbal yang sudah terbukti memiliki khasiat antidiabetes yang dapat dimanfaatkan untuk pengembangan minuman obat herbal. Pencarian literatur melalui basis data elektronik *PubMed* pada bulan April 2020 dengan kata kunci “herbal tea” dan “antidiabetic” memperoleh total 30 artikel yang dapat ditelaah lebih lanjut. Sebanyak 12 artikel tentang uji *in vitro*, 16 artikel tentang uji *in vivo*, dan 2 artikel tentang uji klinik. Terdapat 35 jenis tanaman herbal di seluruh dunia yang terbukti dapat memberikan aktivitas antidiabetes. Bagian morfologi tanaman yang paling sering digunakan yaitu bagian daun. Mekanisme *in vitro* dari tanaman herbal dalam memberikan aktivitas antidiabetes adalah dengan menghambat aktivitas enzim α -Amylase dan α -Glucosidase. Pada uji *in vivo* dan uji klinik, semua tanaman herbal yang digunakan pada penelitian mempunyai aktivitas dalam membantu menurunkan kadar glukosa darah dan dapat dimanfaatkan sebagai minuman obat herbal.

Kata kunci: Antidiabetes, minuman herbal, tanaman herbal

The Potential of Antidiabetic Herbal Plants for Medicinal Drinks: A Literature Review

Abstract

Over the past few decades, an increase has occurred in the occurrence and prevalence of diabetes, with 1.5 million deaths recorded in 2012 alone. Currently, more herbal plants are being used as medicines including medicinal drinks, and these are rich in natural bioactive compounds. According to scientific evidence, these bioactive compounds provide many biological effects, for instance, antioxidant, antibacterial, and antidiabetic activities. However, one problem related to the use of herbal medicine is the inadequate research or scientific evidence of the plants' efficacy. This article, therefore, provides a scientific description of medicinal plants proven to exhibit antidiabetic properties and suitable for developing medicinal drinks. A literature search conducted across the PubMed electronic database in April 2020, using the keywords “herbal tea” and “antidiabetic” obtained a total of 30 articles, and of these publications, 12 were *in vitro* studies, 16 were pre-clinical studies, while 2 clinical trials. Across the world, 35 types of herbal plants have been proven to exhibit antidiabetic activity, with the leaves being the most commonly used part. The *in vitro* mechanism of herbal plants in exhibiting this antidiabetic activity is through inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase enzyme activity. In addition, pre-clinical and clinical trials showed each plant in this study was able to reduce blood glucose levels and were suitable for developing medicinal drinks.

Keywords: Antidiabetic, herbal plants, medicinal drinks

Korespondensi: Yulin Prisdiany, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* yulin16001@mail.unpad.ac.id

Naskah diterima: 11 Mei 2020, Diterima untuk diterbitkan: 2 Juni 2021, Diterbitkan: 30 Juni 2021

Pendahuluan

Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi akibat pankreas tidak dapat menghasilkan insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa) yang cukup, atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkannya secara efektif. Diabetes adalah salah satu masalah kesehatan yang paling sering terjadi di masyarakat. Selama beberapa dekade terakhir jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat.¹ Pada tahun 2012, diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian. Jumlah kematian bertambah sebanyak 2,2 juta, hal ini disebabkan penyakit diabetes juga dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya. Sebanyak 43% dari total 3,7 juta kematian yang disebabkan penyakit diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun.¹ Prevalensi global diabetes melitus (DM) meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan dengan total jumlah sebanyak 381 juta yang dilaporkan terkena dampak pada tahun 2013. Diperkirakan 592 juta di antara populasi dunia akan mengidap penyakit diabetes pada tahun 2035.²

Tanaman obat tradisional dapat menjadi sumber dari berbagai senyawa bioaktif, terutama senyawa fenolik. Mengonsumsi makanan/minuman yang kaya akan senyawa fenolik dapat menurunkan risiko beberapa penyakit tidak menular, seperti diabetes tipe 2 dan aterosklerosis.³ Ekstrak tumbuhan saat ini semakin banyak digunakan dalam produk makanan dan minuman dibandingkan produk berbahan kimia.⁴ Seiring dengan berkembangnya pengetahuan dan banyaknya penelitian mengenai hubungan antara produk makanan dan minuman kesehatan, ditambah dengan adanya inovasi pada bidang teknologi, telah dihasilkan produk baru, beberapa di antaranya memiliki potensi fungsional untuk mendapatkan manfaat kesehatan manusia.⁵

Secara umum, minuman herbal dibuat dari bahan-bahan alami dari bagian morfologi

tanaman yang berbeda, yaitu daun, batang, akar, buah, kuncup, dan bunga. Minuman herbal adalah sumber yang kaya akan senyawa bioaktif alami seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, kumarin, asam fenolik, dan karotenoid. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dapat memberikan banyak efek biologis, seperti antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, anti alergi, antimutagenisitas, antikarsinogenisitas, dan efek antipenuaan.⁶ Minuman herbal yang disertai dengan uji sensori dan uji fitokimia yang memadai adalah cara ideal untuk menawarkan kepada konsumen yang membutuhkan manfaat dari minuman tersebut.⁷ Salah satu permasalahan yang berkaitan dengan penggunaan tanaman obat tradisional adalah kurangnya penelitian dan pengujian secara ilmiah khasiat dari tanaman obat yang digunakan.⁸ Penulisan artikel *review* ini bertujuan untuk memberikan gambaran secara ilmiah tentang tanaman herbal yang sudah terbukti memiliki khasiat antidiabetes sehingga dapat dimanfaatkan untuk pengembangan minuman kesehatan herbal.

Metode

Pencarian sumber literatur dilakukan pada bulan April 2020 melalui *database PubMed* dengan kata kunci “*Antidiabetic*” dan “*Herbal Tea*” dan detail pencarian sebagai berikut: (((“teas, herbal”[MeSH Terms] OR (“teas”[All Fields] AND “herbal”[All Fields]) OR “herbal teas”[All Fields] OR (“herbal”[All Fields] AND “tea”[All Fields]) OR “herbal tea”[All Fields]) AND (“hypoglycemic agents”[Pharmacological Action] OR “hypoglycemic agents”[MeSH Terms] OR (“hypoglycemic”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “hypoglycemic agents”[All Fields] OR “antidiabetic”[All Fields])) AND ENGLISH[Language]) NOT (“review”[Publication Type] OR “review literature as topic”[MeSH Terms] OR “review”[All Fields]).

Artikel yang didapat dari pencarian sumber literatur awal sebanyak 75 artikel. Artikel sebelum tahun 2010 dan bukan menggunakan bahasa Inggris dieksklusi. Dari 75 artikel, didapat 30 artikel mengenai studi minuman herbal antidiabetes. Bagan alir dari pencarian sumber literatur terdapat pada Gambar 1.

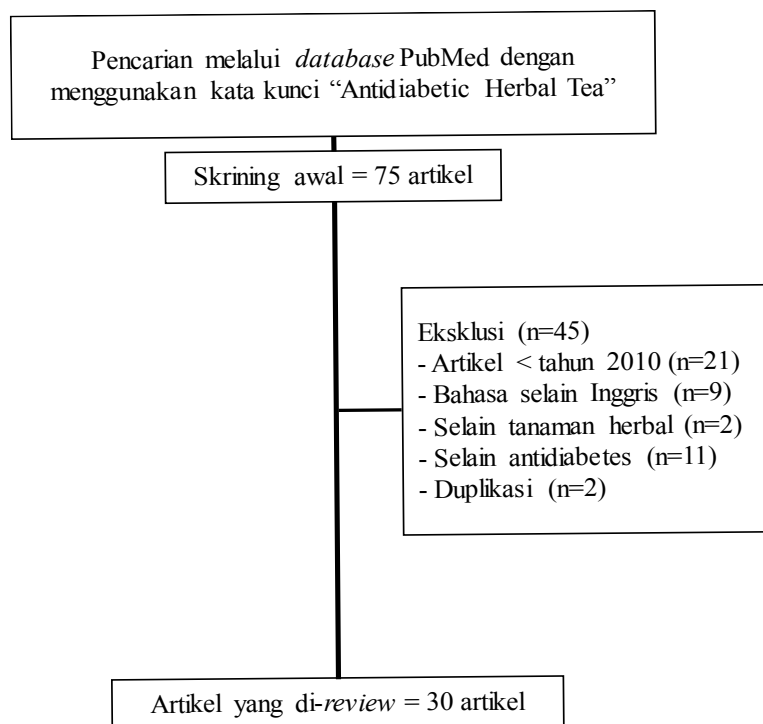
Studi tentang Minuman Herbal Antidiabetes

Tabel 1 menunjukkan 30 artikel mengenai studi tentang minuman herbal antidiabetes. Studi dilakukan di seluruh dunia pada tahun 2010 sampai 2020. Terdapat 35 jenis tanaman herbal yang digunakan yang tersebar diseluruh dunia. Bagian morfologi tanaman yang digunakan beragam, mulai dari akar, rimpang, daun, bunga, buah, korteks atau kulit batang, dan herba. Tipe studi yang dijelaskan terdiri dari studi *in vitro*, *in vivo*, dan klinik. Studi *in vitro* sebanyak 12 artikel, studi *in vivo* sebanyak 16 artikel, dan studi klinik sebanyak 2 artikel.

Studi In Vitro Minuman Herbal Antidiabetes

Tabel 2 menunjukkan 12 artikel mengenai studi *in vitro* minuman herbal antidiabetes. Studi *in vitro* (bahasa latin yang artinya “di dalam gelas”) mengacu pada teknik melakukan prosedur yang diberikan di lingkungan yang terkendali di luar organisme hidup. Banyak percobaan dalam biologi seluler dilakukan di luar organisme atau sel.⁹

Berdasarkan literatur yang didapatkan, sebanyak 7 artikel menggunakan uji *in vitro* dengan metode penghambatan enzim α -Glucosidase dan uji penghambatan enzim α -Amylase. Alasan digunakan dua metode tersebut adalah karena DM ditandai oleh peningkatan abnormal kadar glukosa darah, yang diatur oleh α -Glucosidase. Oleh karena itu, pengobatan DM sebagian besar difokuskan untuk mengendalikan fluktuasi gula darah setelah makan. Inhibitor α -glukosidase dan α -amilase dapat mengontrol kadar gula darah dengan menghambat aktivitas glikosidase



Gambar 1 Bagan Alur Pencarian Literatur

Tabel 1 Daftar Artikel

No. Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Nama Tanaman	Nama Daerah	Bagian Tanaman yang Digunakan	Tipe Studi
1	Meng Y, <i>et al.</i> ¹¹	2020	Cina	<i>Lithocarpus polystachyus</i>	<i>Lithocarpus polystachyus</i>	Daun	<i>In vitro</i>
2	Gremski, <i>et al.</i> ¹²	2019	Brazil	<i>Ilex paraguariensis</i> , <i>Melissa officinalis</i> , dan <i>Cymbopogon citratus</i>	Yerba mate, Lemon balm, dan Sereh	Daun	<i>In vitro</i>
3	Luo, <i>et al.</i> ²³	2019	Cina	<i>Psidium guajava</i> , L.	Jambu biji	Daun	<i>In vivo</i> (Mencit)
4	Ko, <i>et al.</i> ⁴¹	2019	Korea	<i>Malva verticillata</i>	Mallow	Herba	<i>In vivo</i> (Larva Zebrafish)
5	Eruygur, <i>et al.</i> ¹⁰	2019	Turki	<i>Morus alba</i> dan <i>Morus nigra</i>	Mulberry putih dan Mulberry hitam	Daun	<i>In vitro</i>
6	Jiang, <i>et al.</i> ²⁹	2018	Cina	<i>Coreopsis tinctoria</i>	<i>Coreopsis tinctoria</i>	Bunga	<i>In vivo</i> (Tikus)
7	Wang, <i>et al.</i> ¹⁷	2018	Cina	<i>Psidium guajava</i> , L.	Jambu biji	Daun	<i>In vitro</i>
8	Welch, <i>et al.</i> ²⁵	2018	USA	<i>Combretum micranthum</i>	Kinkeliba	Daun	<i>In vivo</i> (Mencit)
9	Pereira, <i>et al.</i> ¹⁸	2018	Portugal	<i>Artemisia campestris subsp. maritima</i>	Mugwort	Akar dan herba	<i>In vitro</i>
10	Mayasari, <i>et al.</i> ⁴²	2018	Indonesia	<i>Hibiscuss sabdariffa</i> , Linn., dan <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>	Rosela dan Stevia	Bunga dan daun	Klinik
11	Liu, <i>et al.</i> ²⁶	2017	USA	<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	Jiaogulan	Daun	<i>In vivo</i> (Mencit)
12	Rodriguez, <i>et al.</i> ¹³	2017	Turkey	<i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Camellia sinensis</i>	Chamomile dan teh hijau	Bunga dan daun	<i>In vitro</i>
13	Chen, <i>et al.</i> ²⁴	2016	Cina	<i>Ampelopsis grossedentata</i>	Moyeam	Daun dan batang	<i>In vivo</i> (Mencit)
14	Lee, <i>et al.</i> ³⁰	2015	Korea	<i>Camellia sinensis</i> L.	Teh hijau	Daun	<i>In vivo</i> (Tikus)
15	Ma, <i>et al.</i> ¹⁴	2015	Cina	<i>Edgeworthia gardneri</i>	<i>Edgeworthia gardneri</i>	Bunga	<i>In Vitro</i>
16	Bernardo, <i>et al.</i> ⁴³	2015	Portugal	<i>Cinnamomum burmannii</i>	Kayu manis	Korteks/kulit kayu	Klinik
17	Kamakura, <i>et al.</i> ²⁷	2015	Jepang	<i>Aspalathus linearis</i>	Rooibos/Semak merak	Daun	<i>In vivo</i> (Mencit)
18	Khan, <i>et al.</i> ³¹	2014	Pakistan	<i>Matricaria chamomilla</i>	Chamomile	Bunga	<i>In vivo</i> (Tikus)
19	Oboh, <i>et al.</i> ¹⁵	2014	Nigeria	<i>Green tea</i> , <i>black tea</i> , <i>white tea</i> , <i>puerariae</i> , <i>ophiopogonis</i> , <i>Crateagus oxcanthus</i> , <i>Ipomoea batatas</i> , dan <i>Solomon seal</i>	Teh hijau, teh hitam, teh putih, kudzu/ krandang, Akar mai dong, Hawthorn berry, ubi, dan YuZhu	Daun, rimpang, dan akar	<i>In vitro</i>

Tabel 1 Daftar Artikel (Tabel Lanjutan)

No. Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Nama Tanaman	Nama Daerah	Bagian Tanaman yang Digunakan	Tipe Studi
20	Dludla, <i>et al.</i> ³²	2014	Afrika Selatan	<i>Aspalathus linearis</i>	Rooibos/Semak merak	Daun	<i>In vivo</i> (Tikus)
21	Dalar, <i>et al.</i> ¹⁶	2014	Turki	<i>Eryngium bornmuelleri</i>	Culantro	Daun	<i>In vitro</i>
22	Wang, <i>et al.</i> ³⁴	2013	Cina	<i>Cyclocarya paliurus</i>	Bidara	Daun	<i>In vivo</i> (Tikus)
23	Oliveira, <i>et al.</i> ¹⁹	2013	Portugal	<i>Spergularia rubra</i>	<i>Red sandspur</i>	Herba	<i>In vitro</i>
24	Chen, <i>et al.</i> ²⁰	2013	Cina	<i>Microcos paniculata</i> L.	<i>Microcos paniculata</i> L.	Daun	<i>In vitro</i>
25	Jung, <i>et al.</i> ²⁸	2012	Korea	<i>Diospyros kaki</i>	Persimmon/kesemek	Daun	<i>In vivo</i> (Mencit)
26	Muller, <i>et al.</i> ³³	2012	Afrika Selatan	<i>Aspalathus linearis</i>	Rooibos/Semak merak	Daun	<i>In vivo</i> (Tikus)
27	Nyirenda, <i>et al.</i> ²¹	2012	Afrika Selatan	<i>Fadogia aencylantha</i>	Makoni/kahitutan	Daun	<i>In vitro</i>
28	Wainstein, <i>et al.</i> ³⁵	2012	Israel	<i>Olea europaea</i> L.	Zaitun	Daun	<i>In vivo</i> (Tikus)
29	Naowaboot, <i>et al.</i> ³⁶	2012	Thailand	<i>Morus alba</i> L.	Mulberry putih	Daun	<i>In vivo</i> (Tikus)
30	Azevedo, <i>et al.</i> ³⁷	2011	Portugal	<i>Salvia fruticosa</i>	Sage	Herba	<i>In vivo</i> (Tikus)

Tabel 2 Studi *In Vitro* Minuman Herbal Antidiabetes

No. Artikel	Nama Tanaman	Bagian yang Digunakan	Ekstraksi	Dosis	Efek/Hasil	Mekanisme
1	<i>Lithocarpus polystachyus</i>	Daun	0,2 g serbuk dilarutkan dengan 8 mL <i>aqueous methanol</i> 90%	1,25 mg/mL	Antidiabetes dan antioksidan	Menghambat α -Glucosidase >88,1% dan menghambat <i>Protein Tyrosine Phosphatase-1b</i> (PTP1B) >84,3%
2	<i>Ilex paraguariensis</i> , <i>Melissa officinalis</i> , dan <i>Cymbopogon citratus</i>	Daun	3 g sampel dilarutkan dalam 100 mL air suling pada suhu 80±2°C dalam wadah selama 10 menit	20 mg/mL dan 500 µg/mL	Antidiabetes, antihipertensi, dan antioksidan	Menghambat aktivitas enzim α -Amylase sebesar 40% dan α -Glucosidase sebesar 71,3%
5	<i>Morus alba</i> dan <i>Morus nigra</i>	Daun	Sampel dimaserasi dengan ethanol 80% (1 L × 3)	2000 µg/mL	Antidiabetes dan antioksidan	Menghambat aktivitas enzim α -Amylase dan α -Glucosidase
7	<i>Psidium guajava</i> , L.	Daun	Sampel direndam dengan air pada suhu 121°C selama 15 menit	30 µg/mL	Antidiabetes dan antioksidan	Menghambat aktivitas α -Glucosidase

Tabel 2 Studi *In Vitro* Minuman Herbal Antidiabetes (Tabel Lanjutan)

No. Artikel	Nama Tanaman	Bagian yang Digunakan	Ekstraksi	Dosis	Efek/Hasil	Mekanisme
9	<i>Artemisia campestris</i> subsp. <i>maritima</i>	Akar dan herba	1 g sampel dididihkan dalam air selama 5 menit	0,89–1,13 mg/mL	Antidiabetes dan antioksidan	Menghambat aktivitas α -Glucosidase
12	<i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Camellia sinensis</i>	Bunga dan daun	Chamomile diekstraksi dengan etanol 60%, teh hijau diekstraksi dengan air	2 dan 3 g/mL	Antidiabetes	Menghambat aktivitas enzim α -Amylase dan α -Glucosidase
15	<i>Edgeworthia gardneri</i>	Bunga	12 kg sampel diekstraksi 3 kali selama 7 hari dengan 40 L MeOH pada suhu ruang	18,7 μ g/mL	Antidiabetes	Menghambat aktivitas enzim α -Amylase dan α -Glucosidase
19	<i>Green tea</i> , <i>black tea</i> , <i>white tea</i> , <i>puerariae</i> , <i>ophiopogonis</i> , <i>Crateagus oxcanthus</i> , <i>Ipomoea batatas</i> , dan <i>Solomon seal</i>	Daun, rimpang, dan akar	1g dari tiap sampel (<i>tea bag</i>) diekstrak dengan 100 mL air panas	50–200 mg/mL	Antidiabetes dan antioksidan	Menghambat aktivitas enzim Pancreatic- α -Amylase dan Intestinal- α -Glucosidase
21	<i>Eryngium bornmuelleri</i>	Daun	Sampel dicampur dengan <i>acidified ethanol</i> (80% etanol, 19% H ₂ O and 1% asam <i>trifluoroacetic</i> 0,1%, v/v/v), dikocok 2 jam pada suhu ruang (22°C)	8.3 mg/mL	Antidiabetes dan antioksidan	Menghambat aktivitas enzim α -Amylase dan α -Glucosidase
23	<i>Spergularia rubra</i>	Herba	Sampel diekstraksi dengan campuran etanol:air (1:1)	1 g/100 mL	Antidiabetes	Menghambat aktivitas enzim α -Glucosidase
24	<i>Microcos paniculata</i> L.	Daun	Sampel direflux pada suhu 90°C selama 45 menit dengan 70% metanol dalam rasio 1/25 g/mL (w/v)	61,3 μ g/mL	Antidiabetes	Menghambat aktivitas enzim α -Glucosidase
25	<i>Fadogia ancylantha</i>	Daun	50 g sampel ditambah 2 L metanol:diklorometan (1:1), diaduk dan disimpan selama 1 malam di suhu ruang	12,5 μ g/mL	Antidiabetes, antioksidan, dan antimikroba	Memperbaiki/meningkatkan penyerapan glukosa

secara kompetitif dan mencegah penguraian gula yang cepat.¹⁰ Pengujian dilakukan dengan cara sampel ditambahkan dimetil sulfoksidan dan ditambahkan p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida agar terjadi reaksi enzimatis kemudian diinkubasi, dan dilihat absorbansinya pada panjang gelombang 405 nm untuk α -Glucosidase dan 540 nm untuk α -Amylase. Selanjutnya, untuk kontrol positif digunakan acarbose yang merupakan salah satu obat inhibitor α -Glucosidase.

Berdasarkan hasil dari beberapa penelitian dengan studi *in vitro*, aktivitas inhibisi α -Glucosidase dan α -Amylase terdapat pada tanaman *Lithocarpus polystachyus* dari Cina. Tanaman ini telah terbukti menunjukkan penghambatan enzim α -Glucosidase lebih dari 88,1% dan penghambatan protein *tyrosine phosphatase* 1B (PTP1B) lebih dari 84,3%.¹¹ Selanjutnya, terdapat tanaman *Ilex paraguariensis*, lemon balm, dan serih yang terbukti menunjukkan penghambatan enzim α -Glucosidase sebesar 71,3% dan α -Amylase sebesar 40%.¹² Hasil yang didapat dari aktivitas tanaman herbal tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan acarbose. Selain itu terdapat tanaman mulberry (*M. alba* dan *M. nigra*) yang juga memiliki aktivitas inhibisi enzim α -Glucosidase dan α -Amylase namun masih lebih rendah apabila dibandingkan dengan acarbose.¹⁰ Tanaman lainnya yang menunjukkan aktivitas inhibisi α -Glucosidase dan α -Amylase yaitu bunga chamomile,¹³ bunga *Edgeworthia gardneri*,¹⁴ teh hijau, teh hitam (*black tea*), teh putih (*white tea*),¹⁵ dan culantro (*Eryngium bornmuelleri*).¹⁶

Sebanyak 4 artikel yang membahas tentang tanaman herbal yang hanya menunjukkan aktivitas inhibisi α -Glucosidase yaitu tanaman daun jambu biji,¹⁷ mugwort,¹⁸ *Spergularia rubra*,¹⁹ dan *Microcos paniculate*, L.²⁰ Tanaman *Fadogia ancylantha* telah terbukti berpotensi 10% lebih baik dalam penyerapan glukosa dibandingkan metformin (digunakan sebagai kontrol positif). Ekstrak organik

tanaman tersebut mampu memperbaiki atau meningkatkan penyerapan glukosa sebesar $172,29 \pm 0,32\%$.²¹

Studi In Vivo Minuman Herbal Antidiabetes

Tabel 3 menunjukkan 16 artikel mengenai studi *in vivo* minuman herbal antidiabetes. Studi *in vivo* adalah studi yang menggunakan hewan percobaan untuk mempelajari potensi obat terapeutik. Studi *in vivo* merupakan langkah penting sebelum dilakukannya uji klinik.²² Berdasarkan hasil studi yang didapat, hewan uji yang digunakan dalam uji *in vivo* yaitu mencit (6 artikel), tikus (9 artikel), dan juga terdapat teknologi baru yaitu dengan menggunakan larva Zebrafish (1 artikel).

Dari total 6 artikel yang menggunakan hewan uji mencit, diketahui sebanyak 2 artikel menjelaskan bahwa mencit diinduksi dengan menggunakan streptozotocin (STZ) dan diet tinggi lemak (HFD) agar hewan uji tersebut diabetes. Hasil menunjukkan bahwa pada tanaman daun jambu biji terbukti memiliki aktivitas antidiabetes dengan mekanisme dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa, kolesterol total, trigliserida, *glycated serum protein* (GSP), kreatinin, Malondialdehid (MDA).²³ Tanaman *Ampelopsis grossedentata* terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial.²⁴ Selanjutnya, sebanyak 2 artikel menjelaskan mencit diinduksi dengan menggunakan larutan glukosa, dan dengan kelompok kontrol menggunakan metformin. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa ekstrak *Combretum micranthum* dapat menekan kenaikan kadar glukosa dari 336 ± 50 mg/dL pada menit ke-40 menjadi 315 ± 62 mg/dL pada menit ke-80.²⁵ Pada tanaman *Gynostemma pentaphyllum*, terbukti dapat menurunkan resistensi insulin.²⁶ Selanjutnya, digunakan metode pengaturan diet makanan pada mencit selama 1 minggu. Kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Pada mencit kelompok perlakuan

Tabel 3 Studi *In Vivo* Minuman Herbal Antidiabetes

No. Artikel	Nama Tanaman	Bagian yang Digunakan	Ekstraksi	Dosis	Hewan Uji	Efek/ Hasil	Mekanisme
3	<i>Psidium guajava</i> , L.	Daun	10 g sampel kering dilarutkan dalam 40 mL ethanol 95%	10 mg/kg per hari selama 4 minggu	Mencit	Antidiabetes dan antioksidan	Menurunkan kadar glukosa darah puasa, kolesterol total, trigliserida, GSP, kreatinin, MDA
4	<i>Malva verticillata</i>	Herba	3,1 kg sampel diekstraksi dengan MeOH 80% (54Lx5) pada suhu ruang selama 24 jam	1µg/mL 1 kali selama 12 jam	Larva Zebrafish	Antidiabetes	Memulihkan kerusakan Alloxan pada sel islet pankreas
6	<i>Coreopsis tinctoria</i>	Bunga	250 mg, 500 mg, dan 1000 mg sampel direndam selama 10 menit dalam 1 L air pada suhu 100°C	250 mg/L, 500 mg/L, dan 1000 mg/L per hari selama 8 minggu	Tikus	Antidiabetes, antihipertensi, dan antioksidan	Menurunkan kadar resistensi insulin
8	<i>Combretum micranthum</i>	Daun	1 kg sampel kering diekstraksi 2 kali dengan etanol, kemudian di maserasi dengan etanol 80% (v/v) selama 24 jam	200 mg/kg per hari selama 6 minggu	Mencit	Antidiabetes dan antioksidan	Menurunkan pembentukan glukosa hati dan menurunkan kadar glukosa darah
11	<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	Daun	Diekstraksi menggunakan air suling	100 mg/kg dan 300 mg/kg perhari selama 12 minggu	Mencit	Antidiabetes	Menurunkan kelebihan berat badan dan resistensi insulin
13	<i>Ampelopsis grossedentata</i>	Daun dan batang	Diekstraksi 3 kali (masing-masing 7 hari) dengan 40 L etanol 45% pada suhu ruang	50 mg/kg 1 kali selama 1 hari	Mencit	Antidiabetes	Menurunkan kadar glukosa darah postprandial dan menghambat aktivitas α-Glucosidase
14	<i>Camellia sinensis</i> L.	Daun	28 g sampel dididihkan dengan air suling 100°C selama 6 jam, kemudian direndam dengan 1 L air selama 6 jam	400 mg/kg sehari 1 kali selama 84 hari	Tikus	Antidiabetes dan antioksidan	Menurunkan kadar glukosa darah, serum insulin level, kadar HbA1c darah, hiperplasia dan ekspansi islet pankreas

Keterangan: GSP=Glycated serum protein; MDA=Malondialdehid

Tabel 3 Studi *In Vivo* Minuman Herbal Antidiabetes (Tabel Lanjutan)

No. Artikel	Nama Tanaman	Bagian yang Digunakan	Ekstraksi	Dosis	Hewan Uji	Efek/ Hasil	Mekanisme
17	<i>Aspalathus linearis</i>	Daun	Diekstraksi menggunakan air suling	0,3% selama 3 minggu dan 0,6% selama 2 minggu	Mencit	Antidiabetes	Menurunkan glukosa darah puasa, dan menurunkan ROS
18	<i>Matricaria chamomilla</i>	Bunga	1 g sampel diseduh dengan 150 mL air mendidih, tunggu selama 10–15 menit	0,018 g/150 mL 1 kali selama 1 hari	Tikus	Antidiabetes	Menurunkan kadar glukosa darah puasa
20	<i>Aspalathus linearis</i>	Daun	Diekstraksi menggunakan air suling	1 dan 10 µg/mL 1 kali dalam 6 jam	Tikus	Antidiabetes dan antioksidan	Menurunkan ROS
22	<i>Cyclocarya paliurus</i>	Daun	2,5 kg sampel diekstraksi dengan ethanol 80% dan air suling (3x20 L, setiap 2 jam)	8 g/kg sekali sehari selama 4 minggu	Tikus	Antihiperqlikemia, antihiperlipidemia, dan antioksidan	Menurunkan kadar FFA, TC, TG, MDA, BUN, kreatinin, dan GSP
25	<i>Diospyros kaki</i>	Daun	Diekstraksi menggunakan air suling	5 g/100 g per hari selama 5 minggu	Mencit	Antihiperqlikemia dan antidislipidemia	Perubahan ekspresi mRNA dari enzim hepatic yang terlibat dalam pembentukan glukosa
26	<i>Aspalathus linearis</i>	Daun	Sampel 100 g dipanaskan dalam 1000 mL air murni	25 mg/kg dan 30 mg/kg BW 1 kali selama 1 hari	Tikus	Antidiabetes	Menghambat enzim α-Glucosidase dan menurunkan kadar glukosa darah puasa
28	<i>Olea europaea L.</i>	Daun	Sampel disoxhlet dengan hexane selama 3 h, kemudian dengan 80% aqueous ethanol selama 6 jam	0,1 g/100 g BW 1 kali selama 1 hari	Tikus	Antidiabetes	Menghambat enzim α-Glucosidase dan menurunkan kadar glukosa darah postprandial
29	<i>Morus alba L.</i>	Daun	Sampel diekstraksi dengan etanol 50%	5 g/mL, 15 g/mL and 45 g/mL 1 kali selama 1 hari	Tikus	Antihiperqlikemia	Memperbaiki/meningkatkan penyerapan glukosa
30	<i>Salvia fruticosa</i>	Herba	Sampel 2 g diseduh dengan 150 mL air mendidih ditunggu 5 menit	0,28% w/v per hari selama 14 hari	Tikus	Antidiabetes	Menurunkan kadar glukosa plasma darah

Keterangan; ROS=Reactive Oxygen Species; FFA=Asam lemak bebas; TC=Kolesterol total; TG=Trigliserida; MDA=Malondialdehid; BUN=Blood urea nitrogen; GSP=Glycated serum protein

yang diberi tanaman rooibos (*Aspalathus linearis*) terbukti menunjukkan aktivitas antidiabetes, yaitu dapat menekan kenaikan kadar glukosa darah puasa.²⁷ Pada mencit yang diberikan ekstrak daun persimmon, menunjukkan bahwa ekstrak dapat menekan peningkatan kadar glukosa darah puasa mencit dari minggu ke-3 hingga minggu ke-5 dalam rentang $\pm 22,5$ –30 mmol/L.²⁸

Dari total 9 artikel yang menggunakan hewan ujitikus, sebanyak 2 artikel menjelaskan bahwa tikus diinduksi dengan HFD hingga tikus diabetes. Kemudian, tikus dibagi ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol (pioglitazone) dan kelompok perlakuan (*Coreopsis tinctoria*). Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak mampu menurunkan resistensi insulin.²⁹ Selanjutnya, terdapat jenis tanaman teh hijau yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, serum insulin, kadar HbA1c darah, hiperplasia serta ekspansi islet pankreas.³⁰ Sebanyak 1 artikel menjelaskan tikus yang diinduksi dengan menggunakan *alloxan monohydrate* dan larutan glukosa hingga tikus diabetes, kemudian dibagi menjadi kelompok kontrol (air), kelompok perlakuan (teh chamomile), dan kelompok standar (glibenklamid). Hasil menunjukkan bahwa teh chamomile efeknya hampir mirip dengan glibenklamid sehingga konsumsi secara harian dapat berpotensi berguna dalam hiperglikemia.³¹ Sebanyak 6 artikel menggunakan tikus yang diinduksi dengan STZ dan diet tinggi protein hingga tikus diabetes. Hasil menunjukkan tikus yang diberi ekstrak rooibos dapat menurunkan *Reactive Oxygen Species* (ROS),³² dan telah terbukti lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa jika dibandingkan dengan Vildagliptin.³³ Tikus yang diberikan ekstrak tanaman *Cyclocarya paliurus* telah terbukti dapat menurunkan trigliserida (TG), MDA, *blood urea nitrogen* (BUN), kreatinin, dan GSP.³⁴ Tikus yang diberikan ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) dapat menurunkan

kadar glukosa darah postprandial.³⁵ Tikus yang diberikan ekstrak tanaman mulberry terbukti dapat memperbaiki penyerapan glukosa sebesar 31 ± 8 , 54 ± 13 , dan $38 \pm 8\%$.³⁶ Ekstrak tanaman sage (*Salvia fruticosa*) terbukti dapat menurunkan kadar glukosa plasma darah tikus diabetes.³⁷

Terdapat 1 artikel yang menjelaskan penggunaan hewan uji larva Zebrafish. Larva Zebrafish (*Danio rerio*) merupakan organisme yang kompleks, jalur metabolisme maupun reaksi fisiologis sudah lengkap dan berfungsi sehingga dapat digunakan untuk uji toksisitas serta metabolisme. Menurut regulasi etik internasional, larva ikan zebra yang berumur lima hari sesudah fertilisasi (*five days post-fertilization/5 dpf*) disamakan dengan uji *in vivo* dan diterima sebagai alternatif hewan coba.³⁸ Larva Zebrafish telah menjadi model hewan vertebrata untuk berbagai penyakit dan telah berkontribusi pada penemuan obat berbasis fenotip.³⁹ Selain itu, Zebrafish memiliki beberapa keunggulan antara lain murah, mudah dalam perawatan, kemampuan reproduksi yang tinggi, dan sensitif terhadap senyawa *xenobiotic*.⁴⁰ Berdasarkan studi, ekstrak tanaman mallow (*Malva verticillata*) yang diberikan pada larva zebrafish terbukti mampu memulihkan kerusakan alloxan pada sel islet pankreas.⁴¹

Hasil studi yang didapat berdasarkan uji praklinik menunjukkan bahwa tanaman herbal memiliki aktivitas antidiabetes dengan beberapa mekanisme, di antaranya yaitu pada tanaman daun jambu,²³ *Ampelopsis grossedentata*,²⁴ *Combretum micranthum*,²⁵ daun teh hijau,³⁰ rooibos (*Aspalathus linearis*),²⁷ bunga chamomile,³¹ daun zaitun,³⁵ dan daun sage³⁷ dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa. Kemudian, pada tanaman *Malva verticillata* dapat memulihkan kerusakan alloxan pada sel islet pankreas.⁴¹ Tanaman *Coreopsis tinctoria* dan *Cyclocarya paliurus* dapat menurunkan kadar *hepatic* TG dan kolesterol total (TC).^{29,34}

Studi Klinik Minuman Herbal Antidiabetes

Tabel 4 menunjukkan 2 artikel mengenai studi klinik minuman herbal antidiabetes. Menurut *World Health Organization* (WHO), studi klinis adalah studi penelitian yang secara prospektif menugaskan peserta atau kelompok manusia ke dalam satu atau lebih intervensi yang berhubungan dengan bidang kesehatan untuk mengevaluasi efek pada hasil intervensi perlakuan.

Pada artikel yang pertama, metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*. Subjek penelitian adalah wanita berusia 30–60 tahun dengan lingkar perut minimal 80 cm dan atau indeks massa tubuh (BMI) lebih atau sama dengan 23, glukosa darah puasa 100–125 mg/dL berdasarkan tes cepat (glukometer) dan laboratorium analisis, dalam kesehatan yang baik, tidak menjalani program diet, tidak merokok atau mengkonsumsi alkohol, dan tidak mengonsumsi teh rosella secara teratur selama minimal tiga bulan. Setelah

melalui skrining, diperoleh partisipan inklusi berjumlah 24 orang. Kemudian dilakukan perlakuan yaitu partisipan diberikan teh rosella (5 g bubuk rosella+125 mg stevia diseduh dalam 250 mL air mendidih selama 5 menit) 2 kali sehari selama 14 hari. Didapat hasil bahwa peserta mengalami penurunan signifikan dalam hal glukosa darah yaitu dari $111,25 \pm 7,20$ mg/dL menjadi $88,58 \pm 13,19$ mg/dL. Keterbatasan dalam penelitian ini terletak pada sedikitnya jumlah responden yang bersedia dilibatkan. Subjek penelitian adalah masyarakat biasa yang diambil dari skrining populasi dan belum terdiagnosis diabetes, sehingga diperlukan upaya ekstra untuk menemukan dan merekrut responden penelitian. Namun, kelebihan dari penelitian ini menunjukkan bahwa teh Rosella dan Stevia memiliki efek sebagai antidiabetik dengan menurunkan kadar glukosa darah puasa.⁴²

Pada penelitian kedua, dilakukan intervensi dalam satu hari terhadap 30 partisipan dewasa yang tidak memiliki diabetes, 15 partisipan sebagai kelompok kontrol dan 15 partisipan

Tabel 4 Studi Klinik Minuman Herbal Antidiabetes

No. Artikel	Nama Tanaman	Bagian yang Digunakan	Ekstraksi	Dosis	Jumlah Subjek	Efek/Hasil	Mekanisme
10	<i>Hibiscus sabdariffa</i> , L., <i>Stevia rebaudiana</i> <i>Bertoni</i>	Bunga dan daun	5 g bubuk rosella + 125 mg stevia diseduh dalam 250 mL air mendidih selama 5 menit	5,125 g/250 mL 2 kali sehari selama 14 hari	24 orang	Antidiabetes	Menurunkan kadar glukosa darah puasa
16	<i>Cinnamomum burmannii</i>	Korteks	60 g sampel direndam dengan 1000 mL air selama 24 jam pada suhu ruang, kemudian dipanaskan selama 30 menit pada suhu 100°C	6 g/100 mL 1 kali selama 1 hari	30 orang	Antidiabetes dan antioksidan	Menurunkan aktivitas glikosidase intestinal dan menurunkan kadar glukosa darah postprandial

lainnya diberikan teh kayu manis (Cinnamon) (diseduh sebanyak 6 gr Cinnamon dalam 100 mL air mendidih). Para peserta diminta untuk tidak mengonsumsi makanan atau minuman dengan bahan kayu manis sehari sebelum intervensi. Pada kelompok kontrol, partisipan diberikan larutan glukosa (75 g dextrose/200 mL air) saja. Pada kelompok intervensi, setelah partisipan diberikan larutan glukosa (200 mL), partisipan langsung diminta untuk meminum 100 mL teh Cinnamon. Sampel darah dikumpulkan, untuk setiap peserta, pada menit 30 (t30), 60 (t60), 90 (t90), dan 120 (t120). Data hasil menunjukkan bahwa teh Cinnamon dapat lebih menurunkan kadar glukosa darah postprandial pada partisipan dibandingkan pada kelompok kontrol, yaitu dengan hasil akhir kadar glukosa darah menjadi 5,86 ($\pm 0,2$) mmol/L pada kelompok teh Cinnamon, dan 6,40 ($\pm 0,2$) mmol/L pada kelompok kontrol.⁴³

Simpulan

Artikel *review* ini memberikan gambaran secara ilmiah tentang 35 jenis tanaman herbal yang sudah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes di seluruh dunia. Bagian morfologi tanaman yang paling sering digunakan yaitu bagian daun. Mekanisme *in vitro* dari tanaman herbal dalam memberikan aktivitas antidiabetes yaitu dengan menghambat aktivitas enzim α -Amylase dan α -Glucosidase. Pada uji *in vivo* dan uji klinik, semua tanaman herbal yang digunakan dalam penelitian mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah sehingga dapat dimanfaatkan sebagai minuman obat herbal. Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan dan hasil yang telah didapat, penulis menyarankan bahwa dalam penelitian selanjutnya, perlu dilakukan penelitian tentang toksisitas dan potensi efek samping penggunaan dari setiap bahan-bahan herbal yang digunakan sebagai minuman kesehatan antidiabetes.

Pendanaan

Penulis tidak memperoleh dana dari sumber manapun dalam penelitian, penulisan, dan atau publikasi artikel ini.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization: WHO Press.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 6th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
3. de Lima ME, Colpo AZC, Rosa H, Salgueiro ACF, da Silva MP, Noronha DS, et al. *Ilex paraguariensis* extracts reduce blood glucose, peripheral neuropathy and oxidative damage in male mice exposed to streptozotocin. *J Funct Foods*. 2018;44(May):9–16. doi: 10.1016/j.jff.2018.02.024
4. Amarowicz R, Shahidi F. Antioxidant activity of broad bean seed extract and its phenolic composition. *J Funct Foods*. 2017;38(November):656–62. doi: 10.1016/j.jff.2017.04.002
5. Granato D, Shahidi F, Wrolstad R, Kilmartin P, Melton LD, Hidalgo FJ, et al. Antioxidant activity, total phenolics and flavonoids contents: Should we ban *in vitro* screening methods?. *Food Chem*. 2018;264:471–5. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.04.01
6. Chandrasekara A, Shahidi F. Herbal beverages: Bioactive compounds and their role in disease risk reduction. *J Tradit Complement Med*. 2018;8(4):451–

8. doi: 10.1016/j.jtcme.2017.08.006
7. Perera PRD, Ekanayake S, Ranaweera KKDS. Antidiabetic compounds in *Syzygium cumini* decoction and ready to serve herbal drink. *Evid Based Complement Altern Med*. 2017;2017:1083589. doi: 10.1155/2017/1083589
 8. Munadi E, Salim Z. Info komoditi obat. Jakarta: Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia; 2017.
 9. Tunev SS, Hastej CJ, Hodzic E, Feng S, Barthold SW, Baumgarth N. Lymphadenopathy during lyme borreliosis is caused by spirochete migration-induced specific B cell activation. *PLoS Pathog*. 2011;7(5):1–14. doi: 10.1371/journal.ppat.1002066
 10. Eruygur N, Dural E. Determination of 1-Deoxynojirimycin by a developed and validated HPLC-FLD method and assessment of in-vitro antioxidant, α -Amylase and α -Glucosidase inhibitory activity in mulberry varieties from Turkey. *Phytomedicine*. 2019;53(February): 234–42. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.016
 11. Meng Y, Ding L, Wang Y, Nie Q ting, Xing Y yang, Ren Q. Phytochemical identification of *Lithocarpus polystachyus* extracts by ultra-high-performance liquid chromatography–quadrupole time-of-flight–MS and their protein tyrosine phosphatase 1B and α -glucosidase activities. *Biomed Chromatogr*. 2020;34(1):e4705. doi: 10.1002/bmc.4705
 12. Gremski LA, Coelho ALK, Santos JS, Daguer H, Molognoni L, do Prado-Silva L, et al. Antioxidants-rich ice cream containing herbal extracts and fructooligosaccharides: Manufacture, functional and sensory properties. *Food Chem*. 2019;298:125098. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125098
 13. Villa-Rodriguez JA, Aydin E, Gauer JS, Pyner A, Williamson G, Kerimi A. Green and chamomile teas, but not acarbose, attenuate glucose and fructose transport via inhibition of GLUT2 and GLUT5. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(12):1–47. doi: 10.1002/mnfr.201700566
 14. Ma YY, Zhao DG, Zhou AY, Zhang Y, Du Z, Zhang K. α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of phenolics from the flowers of *edgeworthia gardneri*. *J Agric Food Chem*. 2015;63(37):8162–9. doi: 10.1021/acs.jafc.5b03081
 15. Oboh G, Ogunruku OO, Ogidiolu FO, Ademiluyi AO, Adedayo BC, Ademosun AO. Interaction of some commercial teas with some carbohydrate metabolizing enzymes linked with type-2 diabetes: A dietary intervention in the prevention of type-2 diabetes. *Adv Prev Med*. 2014; 2014:534082 doi: 10.1155/2014/534082
 16. Dalar A, Türker M, Zabarar D, Konczak I. Phenolic composition, antioxidant and enzyme inhibitory activities of *Eryngium bornmuelleri* leaf. *Plant Foods Hum Nutr*. 2014;69(1):30–6. doi: 10.1007/s11130-013-0393-6
 17. Wang L, Luo Y, Wu Y, Liu Y, Wu Z. Fermentation and complex enzyme hydrolysis for improving the total soluble phenolic contents, flavonoid aglycones contents and bio-activities of guava leaves tea. *Food Chemistry*. 2018;264:189–98. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.05.035
 18. Pereira CG, Barreira L, Bijttebier S, Pieters L, Marques C, Santos TF, et al. Health promoting potential of herbal teas and tinctures from *Artemisia campestris* subsp. *maritima*: From traditional remedies to prospective products. *Sci Rep*. 2018;8(1):4689. doi: 10.1038/s41598-018-23038-6
 19. Oliveira AP, Matos RP, Silva ST, Andrade PB, Ferreres F, Gil-Izquierdo A, et al. A new iced tea base herbal beverage with *Spergularia rubra* extract: Metabolic profile stability and in vitro enzyme inhibition. *J Agric Food Chem*.

- 2013;61(36):8650–6. doi: 10.1021/jf401884u
20. Chen YG, Li P, Li P, Yan R, Zhang XQ, Wang Y, et al. α -glucosidase inhibitory effect and simultaneous quantification of three major flavonoid glycosides in *microctis folium*. *Molecules*. 2013;8:4221–32. doi: 10.3390/molecules18044221
21. Nyirenda KK, Saka JDK, Naidoo D, Maharaj VJ, Muller CJF. Antidiabetic, anti-oxidant and antimicrobial activities of *Fadogia ancyllantha* extracts from Malawi. *J Ethnopharmacol*. 2012;143(1):372–6. doi: 10.1016/j.jep.2012.07.002
22. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, Rice ASC. General principles of preclinical study design. In: Bernalov A, Michel MC. (eds) *Good research practice in non-clinical pharmacology and biomedicine. Handbook of experimental pharmacology*, vol 257. Philadelphia: Springer, Cham; 2019.
23. Luo Y, Peng B, Wei W, Tian X, Wu Z. Antioxidant and anti-diabetic activities of polysaccharides from guava leaves. *Molecules*. 2019;24(7):1343. doi: 10.3390/molecules24071343
24. Chen J, Wu Y, Zou J, Gao K. α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* and the flavonoid derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(7):1488–94. doi: 10.1016/j.bmc.2016.02.018
25. Welch C, Zhen J, Bassène E, Raskin I, Simon JE, Wu Q. Bioactive polyphenols in kinkéliba tea (*Combretum micranthum*) and their glucose-lowering activities. *J Food Drug Anal*. 2018;26(2):487–96.
26. Liu J, Li Y, Yang P, Wan J, Chang Q, Wang TTY, et al. Gypenosides Reduced the Risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota. *J Agric Food Chem*. 2017;65(42):9237–46. doi: 10.1021/acs.jafc.7b03382
27. Kamakura R, Son MJ, de Beer D, Joubert E, Miura Y, Yagasaki K. Antidiabetic effect of green rooibos (*Aspalathus linearis*) extract in cultured cells and type 2 diabetic model KK-Ay mice. *Cytotechnology*. 2015;67(4):699–710. doi: 10.1007/s10616-014-9816-y
28. Jung UJ, Park YB, Kim SR, Choi MS. Supplementation of persimmon leaf ameliorates hyperglycemia, dyslipidemia and hepatic fat accumulation in type 2 diabetic mice. *PLoS One*. 2012;7(11):e49030. doi: 10.1371/journal.pone.0049030
29. Jiang B, Lv Q, Wan W, Le L, Xu L, Hu K, et al. Transcriptome analysis reveals the mechanism of the effect of flower tea: *Coreopsis tinctoria* on hepatic insulin resistance. *Food Funct*. 2018;9(11):5607–20. doi: 10.1039/c8fo00965a
30. Lee JE, Kang SJ, Choi SH, Song CH, Lee YJ, Ku SK. Fermentation of green tea with 2% *Aquilariae lignum* increases the anti-diabetic activity of green tea aqueous extracts in the high fat-fed mouse. *Nutrients*. 2015;7(11):9046–78. doi: 10.3390/nu7115447
31. Khan SS, Najam R, Anser H, Riaz B, Alam N. Chamomile tea: Herbal hypoglycemic alternative for conventional medicine. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(5):1509-14.
32. Dlodla P V., Muller CJF, Louw J, Joubert E, Salie R, Opoku AR, et al. The cardioprotective effect of an aqueous extract of fermented rooibos (*Aspalathus linearis*) on cultured cardiomyocytes derived from diabetic rats. *Phytomedicine*. 2014;21(5):595–601. doi: 10.1016/j.phymed.2013.10.029
33. Muller CJF, Joubert E, de Beer D, Sanderson M, Malherbe CJ, Fey SJ, et al. Acute assessment of an aspalathin-enriched green rooibos (*Aspalathus linearis*) extract with hypoglycemic

- potential. *Phytomedicine*. 2012;20(1):32–9. doi: 10.1016/j.phymed.2012.09.010
34. Wang Q, Jiang C, Fang S, Wang J, Ji Y, Shang X, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of ethanol and aqueous extracts of *Cyclocarya paliurus* leaves in type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2013; 150(3):1119–27. doi: 10.1016/j.jep.2013.10.040
35. Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, et al. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food*. 2012;15(7):605–10. doi: 10.1089/jmf.2011.0243
36. Naowaboot J, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Prawan A, Kukongviriyapan U, Itharat A. Mulberry leaf extract stimulates glucose uptake and GLUT4 translocation in rat adipocytes. *Am J Chin Med*. 2012;40(1):163–75. doi: 10.1142/S0192415X12500139
37. Azevedo MF, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Almeida MJ, Wilson JM, Pereira-Wilson C. Rosmarinic acid, major phenolic constituent of Greek sage herbal tea, modulates rat intestinal SGLT1 levels with effects on blood glucose. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):15–25. doi: 10.1002/mnfr.201000472
38. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official J European Union; 2013.
39. Stewart AM, Cachat J, Green J, Gaikwad S, Kyzar E, Roth A, et al. Constructing the habituome for phenotype-driven zebrafish research. *Behav Brain Res*. 2013; 236(1):110–7. doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.026
40. Velki M, Meyer-Alert H, Seiler TB, Hollert H. Enzymatic activity and gene expression changes in zebrafish embryos and larvae exposed to pesticides diazinon and diuron. *Aquat Toxicol*. 2017;193:187–200. doi: 10.1016/j.aquatox.2017.10.019
41. Ko JH, Rodriguez I, Joo SW, Kim HG, Lee YG, Kang TH, et al. Synergistic effect of two major components of *Malva verticillata* in the recovery of alloxan-damaged pancreatic islet cells in zebrafish. *J Med Food*. 2019;22(2):196–201.
42. Mayasari NR, Susetyowati, Wahyuningsih MSH, Probosuseno. Antidiabetic effect of rosella-stevia tea on prediabetic women in Yogyakarta, Indonesia. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(5):373–9. doi: 10.1080/07315724.2017.1400927
43. Bernardo MA, Silva ML, Santos E, Moncada MM, Brito J, Proença L, et al. Effect of cinnamon tea on postprandial glucose concentration. *J Diabetes Res*. 2015;2015:913651. doi: 10.1155/2015/913651