

Interactions between Herbal Medicines and Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus: A Review of Mechanisms of Action

Interaksi antara Herbal dan Antidiabetik Oral pada Penderita Diabetes Melitus: Tinjauan Mekanisme Aksi

Nurul Hafizha Shidiqiyah ^a, Shofiatulfuadah Retnaningrum Herlaesa ^{a*}, Okta Piola ^a, Nayla Nur Azkia Hariadi ^a, Nur Basmalah ^a, Mukarromah Dita Putri ^a, Indah Laily Hilmi ^a

^a Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang.

*Corresponding Authors: 2210631210061@student.unsika.ac.id

Abstract

The increasing use of herbal products among patients with diabetes mellitus highlights the need for a clear understanding of their potential interactions with oral antidiabetic drugs (OADs). Such interactions may be synergistic or may pose risks, particularly hypoglycemia. This review is for to identify the mechanisms underlying interactions between herbal products and OADs and to assess their relevance in the management of type 2 diabetes mellitus. A literature search was conducted through Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect using keywords related to herbal products, oral antidiabetic drugs, and drug interactions. Articles were selected based on inclusion criteria (2015–2025, original research, human subjects with type 2 diabetes mellitus or animal models, English or Indonesian language, and involving OADs) and relevant exclusion criteria. The most frequently reported interactions were pharmacodynamic, particularly the combination of *Cinnamomum verum*, *Curcuma longa*, and *Momordica charantia* with metformin or sulfonylureas, which enhanced insulin sensitivity, activated AMPK, or stimulated insulin secretion, potentially increasing the risk of hypoglycemia. Pharmacokinetic interactions were also identified, such as ginseng-induced modulation of the OCT1 transporter, which may influence metformin accumulation. Several other herbal products, including *Aloe vera*, demonstrated glucose-lowering activity; however, evidence of direct interactions with OADs remains limited, suggesting a primarily supportive role. Interactions between herbal products and oral antidiabetic drugs have important clinical implications, as they may alter both therapeutic efficacy and safety. Close monitoring and patient education are essential, alongside further research to clarify interactions that remain insufficiently documented.

Keywords: Herbal, Oral antidiabetic, Drug interaction, Mechanism.

Abstrak

Peningkatan penggunaan herbal pada penderita diabetes melitus memerlukan pemahaman yang jelas mengenai potensi interaksi dengan antidiabetik oral (OAD). Interaksi tersebut dapat bersifat sinergis maupun menimbulkan risiko, terutama hipoglikemia. Tinjauan ini untuk mengidentifikasi mekanisme interaksi antara herbal dan OAD serta menilai relevansinya dalam terapi diabetes melitus tipe 2. Penelusuran literatur dilakukan melalui Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect menggunakan kata kunci terkait herbal, antidiabetik oral, dan interaksi obat. Artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi (2015–2025, original research, subjek diabetes melitus tipe 2 atau model hewan, bahasa Inggris/Indonesia, serta penggunaan OAD) dan eksklusi yang relevan. Interaksi yang paling sering dilaporkan bersifat farmakodinamik, terutama kombinasi *Cinnamomum verum*, *Curcuma longa*, dan *Momordica charantia* dengan metformin atau sulfonilurea yang meningkatkan sensitivitas insulin, mengaktifasi AMPK, atau menstimulasi sekresi insulin sehingga berpotensi menimbulkan hipoglikemia. Interaksi farmakokinetik juga ditemukan, misalnya modulasi transporter OCT1 oleh ginseng yang dapat memengaruhi akumulasi metformin. Beberapa herbal lain, termasuk *Aloe vera*, menunjukkan aktivitas penurunan glukosa darah, namun bukti interaksi langsung dengan OAD masih terbatas sehingga perannya cenderung bersifat pendukung. Interaksi antara herbal dan antidiabetik oral memiliki implikasi klinis yang penting karena berpotensi mengubah efektivitas maupun keamanan terapi. Pemantauan ketat dan edukasi pasien diperlukan, disertai penelitian lebih lanjut untuk memperjelas interaksi yang belum terdokumentasi secara memadai.

Kata Kunci: Herbal, Antidiabetik oral, Interaksi obat, Mekanisme.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** – You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** – You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** – If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 01/09/2025,
Revised: 24/11/2025
Accepted: 24/11/2025,
Available Online: 30/03/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1207>

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menunjukkan tren peningkatan prevalensi secara global. Menurut *World Health Organization* (WHO), hingga Mei 2020 terdapat sekitar 422 juta orang di dunia yang menderita diabetes melitus (DM), dengan Indonesia menempati urutan keempat jumlah penderita terbanyak setelah Tiongkok, India, dan Amerika Serikat. Jumlah tersebut diproyeksikan meningkat hingga mencapai 21,3 juta kasus pada tahun 2030 [1,2]. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi DM di Indonesia yang terdiagnosis oleh tenaga medis tercatat sebesar 1,7% atau setara dengan 877.531 orang. Lebih dari separuh kasus tersebut merupakan diabetes melitus tipe 2, dengan proporsi mencapai 50,2% dari seluruh penderita DM [3].

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis dengan risiko tinggi terhadap berbagai komplikasi serius, termasuk kardiovaskular, gagal ginjal, kebutaan, amputasi, serta komplikasi kehamilan [1,4]. Selain berdampak pada kesehatan, DM juga memberikan beban ekonomi yang signifikan, di mana sejak tahun 2014 sekitar 30% pengeluaran BPJS dialokasikan untuk pembiayaan penyakit kronis, termasuk DM.

Terapi antidiabetik oral (OAD) berperan penting dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2 melalui berbagai mekanisme, seperti peningkatan sekresi insulin (sulfonilurea), penekanan produksi glukosa hati (metformin), penghambatan pemecahan karbohidrat (penghambat α -glukosidase), serta peningkatan sensitivitas insulin (tiazolidindion). Penggunaan obat-obat tersebut terbukti efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah, baik puasa maupun postprandial [5,6]. Pemilihan terapi antidiabetes yang rasional menjadi krusial mengingat tingginya prevalensi serta risiko komplikasi diabetes melitus. Penatalaksanaan yang tepat, baik farmakologis maupun nonfarmakologis, diperlukan untuk menjamin efikasi pengendalian glukosa darah sekaligus menjaga aspek keamanan terapi [6].

Di Indonesia, tren penggunaan obat herbal sebagai terapi komplementer terus mengalami peningkatan [7]. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa kombinasi antara obat sintesis dan herbal semakin populer serta diyakini memberikan efektivitas lebih tinggi dibandingkan monoterapi [8]. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa berbagai tanaman herbal, seperti kunyit, pare, kayu manis, daun salam, serai, daun kersen, sambiloto, kemangi, bunga telang, dan bawang putih, memiliki potensi aktivitas antidiabetes [9,10]. Mekanisme farmakologis yang dilaporkan meliputi aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta peningkatan sensitivitas insulin [10]. Meskipun demikian, kombinasi terapi ini berpotensi menimbulkan interaksi obat yang dapat menghasilkan efek positif maupun negatif [11].

Interaksi obat dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanismenya menjadi interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat memengaruhi proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (yang disebut juga interaksi ADME). Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi pada tingkat reseptor atau mekanisme kerja obat, di mana efek suatu obat berubah karena adanya obat lain pada tempat kerjanya. Interaksi ini dapat berupa peningkatan efektivitas salah satu obat (bersifat sinergis) atau penurunan efektivitasnya (bersifat antagonis) [12].

Kurangnya efek terapeutik atau efek samping yang tidak diharapkan dari suatu obat dapat disebabkan oleh penggunaan tanaman obat secara bersamaan. Secara khusus, konstituen dalam ekstrak tanaman obat dapat memengaruhi farmakokinetik obat, yang menyebabkan toksisitas obat atau kegagalan untuk mendapatkan respons terapeutik, tergantung pada apakah obat mencapai kadar jaringan yang terlalu tinggi atau tidak memadai [13].

Mekanisme interaksi herbal akan sulit diidentifikasi karena komponen yang terkandung dalam herbal berbeda dari zat aktif obat konvensional. Herbal merupakan campuran kompleks yang mengandung banyak senyawa aktif secara biologis [14]. Penggunaan obat anti diabetes seringkali disertai konsumsi herbal sebagai terapi tambahan oleh pasien [15]. Interaksi antara obat anti diabetes oral dan herbal dapat memengaruhi efikasi maupun toksisitas terapi melalui mekanisme farmakokinetik maupun farmakodinamik [8]. Meskipun banyak penelitian mengenai interaksi herbal dengan obat anti diabetes dapat menekankan potensi efek merugikan dari interaksi tersebut, namun diperlukan sebuah tinjauan untuk memberikan gambaran umum dan pemetaan bukti interaksi tersebut baik aspek negatif maupun positif agar dapat menjadi dasar pertimbangan ilmiah bagi tenaga kesehatan dan peneliti dalam mengoptimalkan penggunaan kombinasi terapi anti diabetes dengan herbal secara aman dan efektif.

Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui tinjauan literatur dengan pendekatan ilmiah. Proses penelusuran sumber data dilakukan secara *online* melalui *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ScienceDirect*. Pencarian menggunakan kata kunci seperti "Herbal", "Antidiabetik Oral", "Interaksi", serta "Herbal medicine AND oral antidiabetic drugs AND type 2 diabetes". Istilah lain yang masih relevan dengan topik juga digunakan untuk memperluas cakupan pencarian. Setiap artikel yang diperoleh diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan agar hanya sumber yang sesuai dengan fokus kajian yang dianalisis.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi mencakup artikel yang terbit dalam rentang sepuluh tahun terakhir (2015-2025), merupakan penelitian asli, melibatkan pasien dengan diabetes melitus tipe 2 atau model hewan diabetes, menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris, dan membahas penggunaan obat antidiabetik oral.

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi mencakup artikel yang terbit lebih dari sepuluh tahun lalu, berupa ulasan dan bukan penelitian asli, melibatkan subjek selain diabetes melitus tipe 2, menggunakan bahasa selain Indonesia dan Inggris, atau membahas obat antidiabetik dengan rute parenteral.

Hasil

Tabel 1. Ringkasan Penelitian pada Studi Inklusi

Herbal	Obat Anti-diabetik	Jenis Studi	Jenis Interaksi	Hasil	Ref.
<i>Momordica charantia</i>	Metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik sinergis	Kombinasi jus pare dengan metformin sekali sehari aman dan menurunkan glukosa darah, namun pemberian dua kali sehari memicu hipoglikemia dan kematian mencit; tidak ada efek toksik signifikan pada hati dan ginjal	[16]
<i>Momordica charantia</i>	Metformin	Eksperimental	Farmakodinamik sinergis	Kombinasi BME (150 mg/kg) dengan Metformin (7.5 mg/kg) menurunkan glukosa darah lebih signifikan daripada masing-masing monoterapi, memperbaiki profil lipid (↓TC, TG, LDL; ↑HDL), serta meningkatkan kadar glikogen hati	[17]
<i>Ginseng Berry</i>	Metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo & In Vitro)</i>	farmakokinetik di hati	Ekstrak ginseng berry (GB) tidak memengaruhi ekskresi ginjal maupun paparan sistemik metformin. Namun, GB meningkatkan konsentrasi metformin di hati, kemungkinan melalui peningkatan penyerapan (OCT1) dan penurunan ekskresi bilier (MATE1). Dengan demikian, pemberian GB meningkatkan akumulasi metformin di hati sebagai organ target tanpa memengaruhi konsentrasi metformin di plasma maupun ginjal.	[18]

<i>Red Ginseng Extract</i>	Metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik aditif	Red Ginseng Extract (RGE) tidak memengaruhi konsentrasi plasma atau ekskresi ginjal metformin. Kombinasi RGE dan metformin menurunkan glukosa darah puasa dan HbA1c secara aditif tanpa menimbulkan interaksi farmakokinetik atau perubahan parameter biokimia utama.	[19]
<i>Panax ginseng</i>	Metformin dan repaglinide	Studi klinis (Case report)	Farmakodinamik aditif	Pasien diabetes tipe 2 yang mengonsumsi metformin dan repaglinid/sitagliptin mengalami hipoglikemia berulang. Selama dirawat tanpa ginseng, hipoglikemia tidak terjadi, tetapi muncul kembali setelah pasien kembali mengonsumsi suplemen ginseng. Setelah ginseng dihentikan, tidak ada lagi hipoglikemia meski terapi antidiabetik tetap sama. Kasus ini menunjukkan potensi ginseng memperkuat efek obat antidiabetik oral hingga meningkatkan risiko hipoglikemia.	[20]
<i>Kapsul kayu manis</i>	Metformin	<i>Randomized control clinical trial study</i>	Farmakodinamik sinergis	Metformin dan Kayu manis memberikan efek antiglikemik selama 12 minggu, sehingga kombinasi antara keduanya diduga akan memberikan efek sinergis dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan dengan metformin saja. Mekanisme yang mungkin dari kayu manis yaitu kandungan polifenol yang mampu mengaktifkan kinase reseptor sehingga memungkinkan terjadi autofosforilasi pada reseptor insulin, di mana dampak positif yang terjadi yaitu peningkatan penyerapan glukosa ke dalam sel.	[21]
<i>Gel Aloe vera</i>	Glimepiride	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik sinergis	Kombinasi Aloe vera dan glimepiride menunjukkan efek penurunan glukosa darah yang lebih besar dibandingkan pemberian tunggal. Efek sinergis ini memperkuat aktivitas hipoglikemik glimepiride namun berpotensi meningkatkan risiko hipoglikemia.	[22]
<i>Aloe vera powder</i>	Glibenclamide	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik sinergis	Ekstrak Aloe vera dan glibenclamide masing-masing menurunkan glukosa darah, HbA1c, dan memperbaiki profil lipid. Kombinasi keduanya menghasilkan efek yang lebih kuat dibandingkan penggunaan tunggal, ditunjukkan dengan penurunan glukosa darah, HbA1c, trigliserida, dan LDL serta peningkatan HDL. Selain itu, kombinasi juga meningkatkan kadar GSH dan menurunkan MDA, menunjukkan efek antioksidan sinergis. Dengan demikian, pemberian Aloe vera memperkuat efek antihiperlikemik dan antioksidan glibenclamide, sehingga menghasilkan kontrol glikemik dan status oksidatif yang lebih baik.	[23]
<i>Syzygium aromaticum</i>	Acarbose dan metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vitro)</i>	Farmakodinamik sinergis	Ekstrak cengkeh dapat menghambat aktivitas enzim α -glucosidase serta menurunkan konversi maltosa menjadi glukosa ($IC_{50} = 154,36 \mu\text{g/mL}$). Kombinasi cengkeh dengan Acarbose dan Metformin menunjukkan penghambatan yang lebih kuat dibanding ekstrak tunggal, menentukan efek sinergis/aditif pada penghambatan α -glucosidase yang dapat menurunkan kadar glukosa postprandial.	[24]
<i>Abelmoschus esculentus (L.) Moench</i>	Acarbose dan metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik antagonis	Kandungan mukilagin dan polisakarida larut air pada okra mengikat obat di saluran pencernaan dan membentuk lapisan	[25]

				viskoelastik yang menghambat absorpsi metformin dan acarbose, sehingga menurunkan konsentrasi obat yang tersedia dan mengurangi efek hipoglikemik kombinasi.	
<i>Pueraria lobata</i>	Metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik sinergis	Kombinasi puerarin (160 mg/kg) dan metformin (100 mg/kg) secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki profil lipid, fungsi hati dan ginjal, menurunkan sitokin inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α), meningkatkan kapasitas antioksidan, serta memperbaiki regenerasi sel β pankreas. Kombinasi ini lebih efektif dibandingkan monoterapi dalam menormalkan biomarker metabolik.	[26]
<i>Swietenia macrophylla</i>	Metformin	<i>Preclinical Experimental Study (In Vivo)</i>	Farmakodinamik sinergis	Kombinasi swietenine (20–40 mg/kg) dengan metformin (50 mg/kg) menunjukkan efek antihiperlikemik dan antioksidan yang lebih kuat dibandingkan monoterapi. Kombinasi ini menurunkan kadar glukosa, kolesterol, trigliserida, LDL, urea, kreatinin, ALT, AST, dan MDA; serta meningkatkan kadar HDL, GSH, dan TAC. Efek sinergis kemungkinan melalui aktivasi AMPK dan peningkatan pertahanan antioksidan endogen, tanpa menimbulkan toksisitas tambahan.	[27]

Pembahasan

Interaksi Sinergis Melalui Peningkatan Sensitivitas Insulin dan Aktivasi AMPK

Sejumlah herbal menunjukkan kesamaan jalur molekuler dengan metformin, terutama melalui aktivasi 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) dan peningkatan translokasi GLUT4, yang berkontribusi terhadap peningkatan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Pare (*Momordica charantia*) mengandung metabolit bioaktif seperti vicine, charantin, glycosides, dan caravylosides. Kandungan saponin pada pare dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetik yang kuat [28]. Senyawa momordicosides diketahui meningkatkan translokasi GLUT4 ke membran sel, sedangkan momordicilin dan momordenol berperan dalam inhibisi glycogen synthase kinase-3 (GSK3), yang berkaitan dengan peningkatan sensitivitas insulin [29]. Metformin bekerja melalui aktivasi AMPK yang juga menstimulasi translokasi GLUT4 [16]. Kesamaan jalur ini menjelaskan potensi interaksi farmakodinamik sinergis antara pare dan metformin [17]. Kayu manis menunjukkan mekanisme serupa melalui kandungan cinnamaldehyde dan procyanidin tipe-A. Senyawa tersebut meningkatkan ekspresi GLUT4, translokasi ke membran plasma, serta stimulasi penyerapan glukosa [30]. Selain itu, kayu manis dilaporkan mengaktifkan jalur PI3K/AKT dan AMPK, sehingga memperkuat efek peningkatan sensitivitas insulin [16,30]. Kombinasi dengan metformin berpotensi menghasilkan efek sinergis antihiperlikemik [21]. Puerarin dan swietenine juga menunjukkan pola interaksi yang sejalan. Puerarin mengaktifkan jalur GLP-1R, PI3K/Akt, dan meningkatkan ekspresi GLUT4, serta menekan stres oksidatif [26,36,43,44]. Metformin menekan glukoneogenesis hepatic melalui AMPK [16]. Kombinasi keduanya menghasilkan efek sinergis pada parameter glikemik, lipid, inflamasi, dan stres oksidatif [26,44,45]. Swietenine menunjukkan efek serupa melalui aktivasi AMPK, peningkatan GLUT4, serta perbaikan biomarker metabolik dan antioksidan [27,46]. Interaksi ini mencerminkan sinergi farmakodinamik berbasis regulasi sensitivitas insulin dan metabolisme energi seluler.

Interaksi Sinergis Melalui Stimulasi Sekresi Insulin

Interaksi sinergis juga diamati pada kombinasi herbal dengan sulfonilurea, yang bekerja melalui peningkatan sekresi insulin. Lidah buaya (*Aloe vera*) mengandung antrakuinon dan fitosterol yang meningkatkan sensitivitas insulin melalui jalur IRS-1 dan PI3K [37,38]. Beberapa studi menunjukkan bahwa *Aloe vera* juga memengaruhi kanal K⁺ dan sekresi insulin [25]. Glimpiride dan glibenclamide bekerja melalui inhibisi kanal K⁺-ATP pada sel β pankreas [25,39]. Kombinasi *Aloe vera* dengan sulfonilurea menunjukkan interaksi farmakodinamik sinergis, ditandai dengan peningkatan insulin serum dan penurunan glukosa

darah yang lebih signifikan [22,23]. Selain efek glikemik, kombinasi ini juga memperlihatkan perbaikan status oksidatif melalui peningkatan GSH dan penurunan MDA [23].

Interaksi Farmakokinetik Melalui Modulasi Transporter Obat

Berbeda dengan interaksi farmakodinamik, beberapa herbal memengaruhi farmakokinetik obat. Ginseng dilaporkan memodulasi ekspresi **Organic Cation Transporter 1 (OCT1)**, yang berperan penting dalam absorpsi dan distribusi metformin [32–34]. Peningkatan ekspresi OCT1 di usus dapat meningkatkan absorpsi metformin, sedangkan penurunan ekspresi OCT1 di hati berpotensi menurunkan distribusi metformin ke target utamanya [35]. Mekanisme ini menunjukkan interaksi farmakokinetik kompleks yang dapat memengaruhi efektivitas terapi [36]. Okra menunjukkan interaksi antagonistik melalui kandungan mucilago dan serat larut air yang menghambat absorpsi metformin dan acarbose [25]. Efek ini menyebabkan penurunan efektivitas antihiperlikemik kombinasi obat [41,42].

Interaksi Melalui Inhibisi Enzim Pencernaan Karbohidrat

Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) mengandung flavonoid dan oleanolic acid yang menghambat α -glukosidase serta menekan enzim glukoneogenik hepatic. Kombinasi dengan acarbose dan metformin berpotensi menghasilkan efek sinergis melalui kombinasi mekanisme intestinal dan hepatic [24].

Peran Stres Oksidatif dalam Interaksi Herbal–Antidiabetik

Sebagian besar kombinasi herbal menunjukkan efek tambahan berupa penurunan stres oksidatif. Senyawa seperti puerarin, swietenine, dan *Aloe vera* meningkatkan kapasitas antioksidan (GSH, TAC) serta menurunkan MDA [23,26,27,44,46]. Efek ini berkontribusi terhadap perlindungan sel β pankreas dan peningkatan stabilitas kontrol glikemik.

Tinjauan ini memberikan gambaran mengenai potensi interaksi antara herbal dan obat antidiabetik oral. Sebagian besar bukti yang dianalisis berasal dari studi eksperimental pada hewan dan penelitian *in vitro* yang berfokus pada mekanisme molekuler dan farmakologis. Temuan dari model-model ini berperan penting dalam memahami jalur interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik. Namun, dalam konteks klinis pada manusia masih memiliki keterbatasan. Perbedaan karakteristik fisiologis, metabolisme obat, serta variasi dosis antara model hewan dan manusia dapat memengaruhi respons terapi dan profil keamanannya. Selain itu, studi klinis pada manusia yang tersedia masih terbatas jumlahnya dan sebagian besar memiliki desain observasional atau berupa laporan kasus, sehingga kekuatan bukti untuk menarik kesimpulan kausal masih rendah. Oleh karena itu, implikasi klinis dari interaksi herbal–antidiabetik oral yang dibahas dalam artikel ini masih bersifat awal dan memerlukan konfirmasi lebih lanjut melalui uji klinis terkontrol dengan metodologi yang lebih kuat.

Kesimpulan

Diabetes melitus tipe 2 tetap menjadi beban kesehatan besar, sehingga terapi yang rasional dan aman harus diprioritaskan. Obat antidiabetik oral terbukti efektif, namun penggunaan herbal sebagai terapi tambahan semakin meningkat dan dapat memengaruhi efikasi maupun keamanan melalui interaksi. Sejumlah kombinasi menunjukkan interaksi farmakodinamik sinergis, seperti *Momordica charantia* dengan metformin, *Pueraria lobata* (puerarin) dengan metformin, dan *Swietenia macrophylla* (swietenine) dengan metformin. Kombinasi ini mampu meningkatkan pengendalian glikemik, memperbaiki profil lipid, mendukung fungsi hati dan ginjal, serta meningkatkan status antioksidan secara lebih baik dibandingkan terapi tunggal. Sebaliknya, *Abelmoschus esculentus* (okra) dapat menimbulkan interaksi antagonis dengan metformin dan acarbose akibat hambatan absorpsi sehingga menurunkan efektivitas terapi. Temuan tersebut menegaskan bahwa penggunaan kombinasi obat dan herbal perlu berbasis bukti, diberikan dengan pemantauan yang hati-hati untuk mencegah hipoglikemia atau kegagalan terapi, dan tetap memerlukan uji klinis terkontrol pada manusia sebelum direkomendasikan secara luas. Penelitian mendatang juga perlu memprioritaskan uji klinis terkontrol dengan metodologi yang ketat pada populasi manusia untuk mengonfirmasi temuan dari studi praklinis, khususnya untuk kombinasi yang paling umum digunakan seperti kayu manis-metformin. Selain itu, studi farmakokinetik pada manusia sangat diperlukan untuk

memahami secara kuantitatif modulasi transporter dan enzim metabolisme obat oleh senyawa-senyawa herbal kompleks.

Referensi

- [1.] World Health Organization. Diabetes. Retrieved from <https://www.who.int/health-topics/diabetes> (2020).
- [2.] International Diabetes Federation. Diabetes complications. In IDF Diabetes Atlas. 10th ed. (2023).
- [3.] Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) dalam Angka (2023).
- [4.] Sitanggang PG, Kalsum U, Wisudariani E. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pegawai Pemerintah di Indonesia. *Jurnal Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*. 2025;4(3):291–305.
- [5.] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of diabetes*. NLM (Medline). 2017;320–324.
- [6.] Malihah D, et al. Pola pengobatan antidiabetes terhadap pasien diabetes melitus tipe ii rawat jalan di rsau dr. M. Salamun. 2022.
- [7.] Dewi RS, et al. Persepsi Masyarakat Mengenai Obat Tradisional Di Kelurahan Simpang Baru Kecamatan Tampan Kota Pekanbaru. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*. 2019;8(2).
- [8.] Maideen NMP, Balasubramaniam R. Pharmacologically relevant drug interactions of sulfonylurea antidiabetics with common herbs. *Journal of HerbMed Pharmacology*. 2018;7(3):200–210.
- [9.] Astuti Y, Riani N, Elviana N. Edukasi Pengenalan Obat Herbal Untuk Penyakit Diabetes Mellitus Di Wilayah Kelurahan Pondok Ronggon. *Jurnal Medika Utama*. 2022;03.
- [10.] Mierza V, et al. Potential Study of Indonesian Herbal Plants as Antidiabetics in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2023;6:529–540.
- [11.] Rohmah A, et al. Sistematis literatur review : Interaksi Obat Glibenklamid dengan Herbal pada Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*. 2024;11(2).
- [12.] Baxter K, Stockley IH. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Pharmaceutical Press (2010).
- [13.] Rombolà L, et al. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance. *Life*. MDPI AG. 2020;1–30.
- [14.] Reddy KY. *Pharmacognosy And Plant Metabolites* (2020).
- [15.] Amalia RD, Aditama L, Rahem A. Pengetahuan, Sikap Dan Praktik Penggunaan Obat Antidiabetes Secara Konvensional Dan Komplementer Pada Pasien Diabetes Di Rumah Sakit X Kota Malang. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 2025;8(1):35–45.
- [16.] Pramesthi ADED, Ardana M, Indriyanti N. Drug-Herb Interaction between Metformin and Momordica charantia in Diabetic Mice. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 2019;3(2):81.
- [17.] Islam M, et al. Momordica charantia (Bitter melon) in Combination with Metformin Potentiates Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 2018;21(2):109–117.
- [18.] Lee CW, et al. Change of metformin concentrations in the liver as a pharmacological target site of metformin after long-term combined treatment with ginseng berry extract. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14.
- [19.] Nam SJ, et al. Effect of red ginseng extract on the pharmacokinetics and efficacy of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutics*. 2018;10(3).
- [20.] Carella AM. Hypoglycemia by Ginseng in type 2 Diabetic Patient: Case Report. *New Insights in Obesity: Genetics and Beyond*. 2017;1(1):001–006.
- [21.] Bocha Y, et al. The Conjoint effects of Cinnamon and Metformin on Anthropometric and Glycemic indices in Drug Naïve type II Diabetic patients, *Med. Forum* (2022).
- [22.] Mondal P, et al. Herb-drug interaction study between Aloe vera and glimepiride in normal and diabetic rats. *Egyptian Pharmaceutical Journal*. 2020;19(2):124–135.
- [23.] Desai S, Thakkar V, Gandhi T. The combined effect of medicinal plant extract and sulfonylurea agent: a preliminary study to evaluate anti-diabetic potential in experimental animals. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*. 2024;13(6):6847–6854.
- [24.] Birje SS, Mehrotra NA, Birje S. Study Of In-Vitro A-Glucosidase Inhibitory Activity Of Syzygium Aromaticum And Its Herb Drug Interaction With Acarbose And Metformin. *International Journal of Life Sciences and Review* 114 IJLSR. 2018;4(8):144–122.
- [25.] Haque MA, et al. Abelmoschus esculentus (L.) Moench Pod Extract Revealed Antagonistic Effect against the Synergistic Antidiabetic Activity of Metformin and Acarbose upon Concomitant Administration in Glucose-Induced Hyperglycemic Mice. *Biologics*. 2022;2(2):128–138.
- [26.] Li Z, et al. Pharmacodynamic Interactions between Puerarin and Metformin in Type-2 Diabetic Rats. *Molecules*. 2022;27(21).
- [27.] Shiming Z, et al. Swietenine potentiates the antihyperglycemic and antioxidant activity of Metformin in Streptozotocin induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;139.

- [28.] Tan SP, et al. Bitter melon (*Momordica charantia* L.) bioactive composition and health benefits: A review. *Food Reviews International*. 2016;32(2):181–202.
- [29.] Lo HY, et al. Identification of the bioactive and consensus peptide motif from *Momordica charantia* insulin receptor-binding protein. *Food Chemistry*. 2016;204:298–305.
- [30.] Silva ML, et al. Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review. *Nutrients*. MDPI. 2022.
- [31.] L. Gonçalves L, et al. Assessment of Human Health Risk of Toxic Elements Due to Cinnamon Ingestion in the Diet. *Biological Trace Element Research*. 2019;189(2):313–324.
- [32.] Koepsell H. Update on drug-drug interaction at organic cation transporters: mechanisms, clinical impact, and proposal for advanced in vitro testing. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd. 2021;635–653.
- [33.] Samodelov SL, et al. Organic cation transporters in human physiology, pharmacology, and toxicology. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. 2020;1–21.
- [34.] Kawoosa F, et al. Role of human organic cation transporter-1 (OCT-1/SLC22A1) in modulating the response to metformin in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22(1).
- [35.] Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatric Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd. 2017;10–16.
- [36.] Liu Y, et al. Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG2 cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;137.
- [37.] Sufiyan Siddiqui BS. Hypoglycemic and Hepatoprotective Effects of Processed Aloe vera Gel in a Mice Model of Alloxan Induced Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2013;04(09).
- [38.] Elaibi HK, Mutlag FF. A comprehensive review of Aloe vera: Multifaceted health benefits and anti-diabetic properties, Article in *Journal of Research in Chemistry* (2023).
- [39.] Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Research. 2021;142–158.
- [40.] Samarh SN, Khalaf NA, Hajhamad MM. Evidence based medical use of aloe vera extracts, short review of literature. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017;5(10):4198.
- [41.] Huang CN, et al. Active subfractions of *Abelmoschus esculentus* substantially prevent free fatty acid-induced β cell apoptosis via inhibiting dipeptidyl peptidase-4. *PLoS ONE*. 2017;12(7).
- [42.] Liao Z, et al. Polysaccharide from Okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) Improves Antioxidant Capacity via PI3K/AKT Pathways and Nrf2 Translocation in a Type 2 Diabetes Model. *Molecules*. 2019;24(10).
- [43.] Wang C, et al. Puerarin ameliorates hyperglycemia in HFD diabetic mice by promoting β -cell neogenesis via GLP-1R signaling activation. *Phytomedicine*. 2020;70.
- [44.] Chen X, et al. Synergistic hypoglycemic effects of pumpkin polysaccharides and puerarin on type II diabetes mellitus mice. *Molecules*. 2019;24(5).
- [45.] Foretz M, et al. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;10.
- [46.] Mak KK, et al. Swietenine Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetic Mice via Lipogenesis Inhibition and Antioxidant Mechanisms. *Antioxidants*. 2023;12(3).