

Observasi Klinik Guna Mengetahui Keamanan Jamu yang Digunakan untuk Diabetes mellitus

A Clinical Observation to Understand the Safety of Herbs Used for Diabetes mellitus

Fajar Novianto*, Zuraida Zulkarnain, dan Tofan Aries Mana

Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jl. Raya Lawu No. 11 Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah, Indonesia

*Korespondensi Penulis: dr.fajarnovianto@gmail.com

Submitted: 04-07-2017, Revised: 19-02-2018, Accepted: 26-02-2018

DOI: 10.22435/mpk.v28i1.7009.9-14

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) ditandai dengan adanya kadar glukosa yang melebihi nilai normal akibat kekurangan insulin baik yang bersifat absolut ataupun relatif. Masyarakat memanfaatkan tanaman obat sebagai alternatif pengobatan DM, karena dianggap relatif aman dan efek samping yang minimal. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi keamanan dan tolerabilitas ramuan jamu DM pada orang sehat. Ramuan jamu DM terdiri dari simplisia daun salam (*Syzygium polyanthum*), sambiloto (*Andrographis paniculata*), kayu manis (*Cinnamomum burmani*), dan temulawak (*Curcuma xanthoriza*). Penelitian uji klinik fase I ini melibatkan 45 subjek sehat yang dibagi menjadi 3 (tiga) kelompok dengan metode *quasi eksperimental pre dan post-test*. Evaluasi didasarkan atas parameter fungsi hati, ginjal, darah rutin, dan keluhan subjek. Hasil menunjukkan bahwa secara umum tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) pada pemeriksaan fungsi ginjal, hati, dan darah rutin antara sebelum dan sesudah pemberian ramuan jamu DM pada kelompok I, II, dan III. Subjek mengeluhkan rasa pahit dari jamu namun masih dapat diterima. Ramuan jamu DM tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas sehingga aman digunakan.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, jamu, keamanan

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is characterized by levels of glucose that exceeds the normal value of insulin deficiency whether it is absolute or relative. The community utilizes medicinal plants as an alternative to DM treatment, as it is considered relatively safe and minimal side effects. The objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of of herbs DM in healthy people. The formula consisted of Syzygium polyanthum dried leaves, Andrographis paniculata dried leaves, Cinnamomum burmani, and Curcuma xanthoriza rhizomes. Phase I clinical trial involved 45 healthy subjects divided into 3 (three) groups with pre experimental methods and post-test. The evaluation was based on parameters of liver function, kidney function, routine blood, and subject complaints. The results showed that there was no significant difference ($p > 0.05$) on routine kidney, liver, and bloodfunction tests, between before and after administration of herbal medicine DM in group I, II, and III. The subject complained about the biiter taste of herbal medicine but it was still acceptable. Herbal ingredients DM showed no signs of toxicity that it is safe to use.

Keywords: Diabetes Mellitus, jamu, safety

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronis yang salah satu pemicunya adalah perubahan gaya hidup masyarakat yang tidak sehat.¹ Penyakit ini ditandai dengan defisiensi absolut atau relatif pada sekresi insulin. Kondisi hiperglikemia disebabkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Lebih jauh lagi, hiperglikemia meningkatkan jumlah radikal bebas di dalam tubuh sehingga dapat menurunkan imunitas.²

Penderita DM mencapai lebih dari 10 juta orang pada 2015 di Indonesia dan akan terus meningkat setiap tahunnya. Sedangkan secara global sekitar 46,5% penderita DM belum terdiagnosis.³ Risiko komplikasi DM yang disebabkan oleh tingginya radikal bebas, menjadi faktor yang perlu diperhatikan dalam terapi. Maka diperlukan penanganan untuk menekan kerusakan organ akibat stres oksidatif.⁴

Kandungan antioksidan alami dalam tanaman obat mampu mengatasi radikal bebas yang ada, sehingga dapat menjaga keseimbangan homeostatis tubuh. Hal ini menjadi alasan perlunya asupan sumber antioksidan alami dalam pengobatan.⁵ Perkembangan teknologi dan banyaknya penelitian tanaman obat, mendorong ditemukannya senyawa baru yang dapat digunakan untuk DM.⁶ Ramuan jamu yang terdiri dari beberapa tanaman obat digunakan dalam terapi DM di beberapa praktik dokter. Pilihan masyarakat menggunakan jamu karena tingginya kepercayaan terhadap khasiat jamu yang dikonsumsi.⁷

Ramuan jamu yang terdiri dari daun salam (*Syzygium polyanthum*), herba sambiloto (*Andrographis paniculata*), kayu manis (*Cinnamomum burmani*), dan temulawak (*Curcuma xanthoriza*) telah diteliti keamanannya pada hewan uji. Pengujian toksisitas akut ramuan ini memperlihatkan bahwa pemberian sampai dosis terbesar 1000 mg/200g berat badan hewan uji tidak menunjukkan adanya toksisitas. Nilai LD₅₀ pada penelitian tersebut ditetapkan sebagai LD₅₀ semu yaitu lebih besar dari 5000 mg/kg BB. Sehingga ramuan ini termasuk dalam kelompok *practically non toxic* (PNT). Penggunaan ramuan jamu tersebut terbukti aman/tidak toksik pada tikus.⁸ Sebelum pemanfaatan secara luas terhadap subjek manusia, ramuan jamu untuk DM perlu dilakukan observasi klinik. Penelitian ini merupakan observasi klinik yang bertujuan menentukan keamanan dan tolerabilitas ramuan jamu DM pada orang sehat.

METODE

Penelitian observasi klinik ini menggunakan metode *quasi eksperimental pre* dan *post-test* dengan melibatkan subjek uji sebanyak 45 orang yang sehat yang dibagi menjadi tiga kelompok dengan 15 subjek untuk setiap kelompok. Subjek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok dengan 15 subjek tiap kelompok. Kelompok I diintervensi selama 5 hari, kelompok II selama 10 hari dan kelompok III selama 15 hari. Rekrutmen dan intervensi dilakukan setelah mendapat persetujuan etik penelitian dengan nomor LB.02.01/5.2/KE.353/2014. Penelitian ini berlangsung pada Februari hingga Desember 2014 di Klinik Saintifikasi Jamu Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu.

Subjek sehat wajib memenuhi kriteria inklusi yaitu laki-laki/perempuan, berumur 20-45 tahun, hasil pemeriksaan fisik diagnostik normal; fungsi hati (SGOT dan SGPT) dan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) dalam rentang normal; pemeriksaan darah meliputi Hb, Hct, eritrosit, leukosit, trombosit dalam nilai normal; dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan subjek yang dieksklusi adalah perempuan hamil atau menyusui (berdasarkan pengakuan), memiliki riwayat menderita penyakit jantung, paru-paru, ginjal, hati, otak, atau menderita penyakit gangguan metabolisme atau tumor.

Evaluasi keamanan didasarkan atas hasil laboratorium fungsi hati, ginjal, dan darah rutin. Tahap pertama rekrutmen untuk kelompok I, skrining 17 subjek yang masuk kriteria 15 subjek dan semua bisa menyelesaikan penelitian hingga akhir (selama 5 hari). Tahap kedua dilakukan setelah kelompok I dievaluasi dan tidak didapatkan tanda toksisitas terhadap fungsi hati (SGOT dan SGPT), fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), dan profil darah (Hb, Hct, leukosit, eritrosit, trombosit). Dilanjutkan dengan rekrutmen kelompok II dengan melakukan skrining terhadap 18 subjek baru dan yang masuk kriteria 15 subjek. Sebanyak 15 subjek berhasil menyelesaikan penelitian tahap kedua hingga akhir (selama 10 hari).

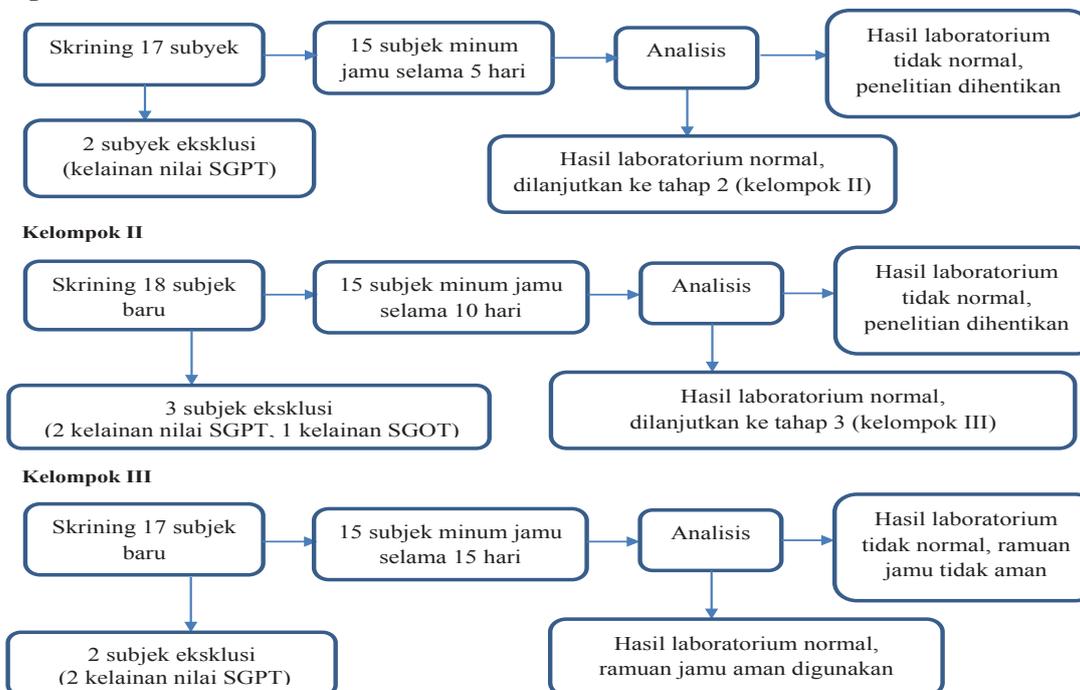
Tahap ketiga dijalankan setelah kelompok II dievaluasi dan tidak didapatkan tanda toksisitas terhadap fungsi hati (SGOT dan SGPT), fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), dan profil darah (Hb, Hct, leukosit, eritrosit, trombosit) dilanjutkan dengan rekrutmen kelompok III. Pada tahap ketiga dilakukan skrining terhadap 17 subjek baru

dan sebanyak 15 subjek masuk inklusi. Semua subjek berhasil menyelesaikan penelitian hingga akhir (15 hari).

Pemeriksaan nilai fungsi hati, ginjal dan darah rutin, dilakukan di laboratorium klinik Rumah Riset Jamu Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu terakreditasi ISO 9001-2008. Data hasil

pemeriksaan sebelum dan sesudah intervensi dianalisis menggunakan uji t berpasangan dengan program untuk analisis statistik. Penentuan keamanan ramuan jamu berdasarkan WHO *Toxicity Grading Scale for determining the severity Adverse Events*, yang dibandingkan dengan pemeriksaan subjek.⁹ Kriteria untuk skala toksisitas yang ditetapkan oleh WHO dapat dilihat pada Tabel 1.

Kelompok I



Gambar 1. Alur Penelitian Uji Fase I Ramuan Jamu DM

Tabel 1. WHO Toxicity Grading Scale for Determining the Severity Adverse Events

Parameter	Derajat I (Ringan)	Derajat 2 (Sedang)	Derajat 3 (Berat)	Derajat 4 (Gawat)
Hemoglobin (mg/dL)	9,5 – 10,5	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Hematokrit (%)	28,5 – 31,5	24 – 28,2	19,5 – 23,7	< 19,5
Leukosit (mm ³)	> 13.000	13.000 – 55.000	> 30.000	
Trombosit (mm ³)	75.000– 99.999	50.000 – 74.999	20.000 – 49.999	< 20.000
SGOT	1,25 – 2,5 x	2,6 – 5 x	5,1 – 10 x	> 10 x
SGPT	1,25 – 2,5 x	2,6 – 5 x	5,1 – 10 x	> 10 x
Ureum	1,25 – 2,5 x	2,6 – 5 x	5,1 – 10 x	> 10 x
Creatinin	1,1 – 1,5 x	1,6 – 3 x	3,1 – 6 x	> 6 x
Gamma GT	1,25 – 2,5 x	2,6 – 5 x	5,1 – 10 x	> 10 x
Asam urat	7,5 – 10	10,1 – 12	12,1 – 15	> 15,0

Keterangan :

Ringan :Rasa yang tidak nyaman yang bersifat ringan dan sementara (< 48 jam), tidak diperlukan intervensi medis dan terapi.

Sedang :Rasa tidak nyaman yang sedang dan dapat mengganggu aktifitas, tidak memerlukan atau memerlukan intervensi medis dan terapi minimal

Berat :Rasa tidak nyaman yang jelas dan mengganggu aktifitas, memerlukan intervensi medis dan terapi

Gawat :Keadaan yang mengancam jiwa, diperlukan intervensi medis yang nyata dan \ perawatan di Rumah Sakit.

Pembuatan bahan jamu dan kontrol kualitas simplisia dilakukan di laboratorium terpadu Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Parameter yang diperiksa antara lain: susut pengeringan, angka jamur, angka lempeng total, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar sari larut air, kadar sari larut alkohol, dan kandungan kimia menggunakan teknik Kromatografi Lempeng Tipis (KLT).

Setiap kemasan ramuan jamu (untuk penggunaan sehari) berisi 5 g daun salam, 5 g daun sambiloto, 7 g kayu manis dan 10 g rimpang temulawak. Ramuan jamu direbus dengan 1000 mL air mendidih selama 15 menit kemudian disaring dan hasilnya diminum sehari 3 kali satu gelas (250 mL). Dosis ini didasarkan pada uji praklinis yang telah dilakukan sebelumnya.

HASIL

Selama intervensi berlangsung, tidak didapatkan efek samping ramuan jamu yang dikeluhkan subjek baik melalui anamnesis maupun dari pemeriksaan fisik. Seluruh subjek mengeluhkan rasa pahit dari ramuan jamu. Meskipun terasa pahit, tidak ditemukan keluhan mual ataupun muntah.

Fase I dimulai dengan melakukan intervensi terhadap subjek yang sehat dengan ramuan jamu selama 5 hari. Pemeriksaan nilai ureum menunjukkan adanya peningkatan namun masih dalam rentang normal. Sebaliknya nilai kreatinin memperlihatkan penurunan yang signifikan ($p=0,020$), mengindikasikan perbaikan fungsi ginjal. Terjadi kenaikan nilai SGOT dan SGPT subjek kelompok I, walaupun tidak signifikan ($p > 0,05$) dan masih dalam rentang normal (Tabel 2). Intervensi dilanjutkan ke tahap berikutnya karena subjek yang diintervensi selama 5 hari tidak menunjukkan adanya nilai laboratorium yang abnormal.

Intervensi 10 hari diberikan kepada subjek yang termasuk dalam kelompok II. Tabel 2 menunjukkan hasil pemeriksaan baik fungsi ginjal (ureum) dan hati (SGOT, SGPT) masih dalam rentang normal walaupun terjadi kenaikan yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Nilai kreatinin yang turun, menunjukkan fenomena yang sama seperti pada kelompok I. Tahap terakhir yaitu intervensi selama 15 hari terhadap subjek yang berbeda.

Tabel 2. Nilai Fungsi Hati dan Fungsi Ginjal Subjek Kelompok I dan II

Parameter		Kelompok I		Kelompok II	
		H0	H5	H0	H10
Ureum	Rerata	24,6	26,07	22,33	19,67
	SD	5,21	6,37	5,35	3,20
	<i>p</i>	0,443		0,129	
Kreatinin	Rerata	0,80	0,69	0,67	0,62
	SD	0,17	0,24	0,24	0,17
	<i>p</i>	0,020*		0,334	
SGOT	Rerata	20,73	22,67	22,33	19,67
	SD	6,91	6,52	5,35	3,20
	<i>p</i>	0,232		0,129	
SGPT	Rerata	19,60	22,67	24,4	22,4
	SD	5,70	8,86	9,32	5,89
	<i>p</i>	0,057		0,295	

Keterangan: (*)= signifikan jika nilai $p < 0,05$

Hasil pemeriksaan kelompok III yang diintervensi ramuan selama 15 hari dapat dilihat pada Tabel 3. Parameter ureum, SGOT dan SGPT menunjukkan adanya penurunan nilai laboratorium, meskipun tidak signifikan ($p > 0,05$). Nilai kreatinin kembali turun secara signifikan ($p = 0,024$), menunjukkan hasil yang mirip seperti pada kelompok I dan II. Parameter laboratorium setiap tahap yang masih dalam rentang normal, menunjukkan bahwa ramuan jamu DM ini aman digunakan pada subjek sehat.

Tabel 3. Nilai Fungsi Hati dan Fungsi Ginjal Subjek Kelompok III

Parameter		Kelompok III	
		H0	H15
Ureum	Rerata	24,6	23,4
	SD	5,21	4,75
	<i>p</i>	0,053	
Kreatinin	Rerata	0,8	0,62
	SD	0,17	0,20
	<i>p</i>	0,024*	
SGOT	Rerata	26,0	23,27
	SD	6,26	4,43
	<i>p</i>	0,158	
SGPT	Rerata	24,87	21,73
	SD	6,31	5,34
	<i>p</i>	0,089	

Keterangan: (*)= signifikan jika nilai $p < 0,05$

Evaluasi berikutnya setelah fungsi hati dan ginjal adalah pemeriksaan darah rutin. Parameter darah rutin yang diperiksa adalah hematokrit, eritrosit, hemoglobin (Hb), trombosit, dan leukosit. Tabel 4 memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) hematokrit dan Hb pada kelompok I. Namun nilai penurunannya masih dalam rentang normal. Sedangkan hasil pemeriksaan kelompok II, semua parameter tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Tabel 4. Pemeriksaan Darah Rutin Subjek Kelompok I dan II

Parameter	Kelompok I		Kelompok II		
	H0	H5	H0	H10	
Hematokrit (%)	Rerata	45,12	43,30	43,03	42,42
	SD	4,84	3,85	3,90	3,73
	<i>p</i>	0,006*		0,474	
Eritrosit (10 ⁶ /UL)	Rerata	5,04	5,05	4,93	4,94
	SD	0,378	0,367	0,56	0,44
	<i>p</i>	0,802		0,888	
Hb (g/dL)	Rerata	14,67	14,28	14,18	13,88
	SD	1,432	1,280	1,05	1,32
	<i>p</i>	6,91	0,005*	0,299	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	Rerata	245,3	231,2	258,3	237,93
	SD	45,46	37,96	58,75	61,52
	<i>p</i>	0,211		0,064	
Leukosit (10 ³ /mm ³)	Rerata	8,28	7,32	7,27	7,27
	SD	2,11	1,41	1,12	1,20
	<i>p</i>	0,021*		0,101	

Keterangan: (*)= signifikan jika nilai $p < 0,05$

Subjek kelompok III yang diintervensi selama 15 hari, terdapat kenaikan yang signifikan ($p = 0,005$) pada pemeriksaan Hb. Kenaikan yang terjadi bila dilihat juga masih dalam rentang normal. Hematokrit, eritrosit, trombosit, dan leukosit tidak ada perubahan yang signifikan ($p > 0,05$) jika dibandingkan antara awal dan akhir intervensi (Tabel 5). Parameter laboratorium setiap tahap masih dalam rentang normal, menunjukkan bahwa ramuan jamu DM ini aman digunakan pada subjek sehat.

Tabel 5. Pemeriksaan Darah Rutin Subjek Kelompok III

Parameter	Kelompok III		
	H0	H15	
Hematocrit (%)	Rerata	44,99	44,4
	SD	6,00	4,50
	<i>p</i>	0,477	
Eritrosit (10 ⁶ /UL)	Rerata	5,06	5,16
	SD	0,54	0,47
	<i>p</i>	0,103	
Hb (g/dL)	Rerata	14,43	14,75
	SD	1,65	1,73
	<i>p</i>	0,005*	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	Rerata	227,8	226,7
	SD	26,99	46,87
	<i>p</i>	0,211	
Leukosit (10 ³ /mm ³)	Rerata	7,62	7,73
	SD	1,08	0,94
	<i>p</i>	0,710	

Keterangan: (*)= signifikan jika nilai $p < 0,05$

PEMBAHASAN

Keamanan merupakan faktor terpenting yang harus dimiliki oleh suatu ramuan baru untuk dapat digunakan dalam pengobatan. Uji

klinis fase I pada ramuan jamu digunakan untuk menguji keamanan dan tolerabilitas ramuan tersebut.¹⁰ Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ramuan jamu DM yang diuji masih dalam kategori aman dan dapat diterima oleh subjek. Hal ini sejalan dengan penelitian lain mengenai keamanan pemberian herbal untuk DM. Herbal yang digunakan dalam dosis normal tidak menimbulkan efek toksik. Apabila efek toksik terjadi hal itu dipengaruhi oleh dosis yang terlalu tinggi dan pemakaian bagian tanaman tertentu seperti biji saga (*Abrus pectorius*) dan biji *Senna occidentalis*.¹¹

Penilaian keamanan menunjukkan bahwa fungsi ginjal dan hati subjek masih dalam rentang normal pada setiap kelompok. Hal yang perlu dicermati adalah adanya perbaikan pada fungsi ginjal yang ditunjukkan oleh penurunan nilai kreatinin. Sambiloto kemungkinan berperan terhadap penurunan nilai kreatinin subjek karena mempunyai aktivitas renoprotektif.¹² Senyawa andrografolit mampu menghambat kerusakan ginjal yang dipicu oleh stres oksidatif, inflamasi, dan fibrosis.¹³

Nilai SGOT dan SGPT subjek juga mengalami penurunan kecuali kelompok I ada sedikit kenaikan tetapi masih dalam rentang normal. Penurunan SGOT dan SGPT subjek terjadi pada intervensi selama 10 dan 15 hari. Temulawak yang ada dalam ramuan ini mempunyai aktivitas hepatoprotektif yang mampu mempertahankan fungsi hati tetap dalam kondisi normal.¹⁴ Kandungan kurkumin berperan sebagai hepatoprotektif dalam mencegah kerusakan sel hati yang disebabkan radikal bebas dari logam berat.¹⁵

Ramuan jamu terasa pahit karena di dalamnya terdapat sambiloto. Nama lain sambiloto adalah pepaitan berarti pahit, menunjukkan karakteristik simplisia tersebut.¹⁶ Walaupun pahit, rasa ramuan jamu ini tidak mempengaruhi subjek dalam menggunakannya. Adanya daun salam dalam ramuan jamu dapat mengurangi aroma dan rasa pahit dari ramuan.¹⁷ Semua subjek dapat menyelesaikan intervensi hingga akhir. Hasil ini membuktikan bahwa ramuan ini mempunyai tolerabilitas yang baik.

Evaluasi terhadap tiga parameter laboratorium yang diperiksa, memperlihatkan tidak ada yang di atas rentang nilai normal. Bila dibandingkan dengan WHO *Toxicity Grading Scale for Determining the Severity Adverse Events*, perubahan yang terjadi masih berada di bawah derajat ringan. Hal ini menunjukkan bahwa ramuan ini dapat dikatakan aman untuk digunakan.

KESIMPULAN

Observasi klinik ramuan jamu DM yang terdiri dari 5 g herba sambiloto, 5 g daun salam, 7 g kayu manis, 10 g temulawak terbukti aman karena fungsi hati dan ginjal masih dalam rentang normal. Ramuan jamu DM mempunyai tolerabilitas yang baik.

SARAN

Penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk langkah berikutnya yaitu uji klinik fase II. Studi dengan subjek penderita DM diperlukan dalam memberikan bukti ilmiah mengenai khasiat dan keamanan ramuan ini dalam penanganan penyakit DM.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai dari anggaran DIPA B2P2TO2T Tawangmangu tahun 2014. Penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan kepada Kepala Badan Litbangkes RI, Kepala Balai Besar Tanaman Obat dan Obat Tradisional beserta jajarannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing. *The Lancet*. 2014;383:1084–94.
2. Shinde SA, Deshmukh AD, Suryakar AN, More UK, Tilak MA. The levels of oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus before and after diabetic treatment with or without antioxidants. *Indian Journal of Basic and applied Medical Research*. 2014;3(2):455–60
3. International Diabetes Federation. 2016. [diakses 15 Juni 2017]. Tersedia dari: www.diabetesatlas.org.
4. Adjie RB. White ragon fruit (*Hylocereus undatus*) potential as diabetes mellitus treatment. *Jurnal Majority*. 2015; 4(1):69–72.
5. Li S, Chen G, Zhang C, Wu M, Wu S, Liu Q. Research progress of natural antioxidants in foods for the treatment of diseases. *Food Sci Hum Wellness*. 2014;3:110-6. [disitasi 18 Juni 2017] Tersedia dari: www.sciencedirect.com.
6. Nasri H, Shirzad H, Baradaran A, Rafieian-kopaei M. Antioxidant plants and diabetes mellitus. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015; 20(5): 491. [disitasi 18 Juni 2017] Tersedia dari: ncbi.nlm.nih.gov.
7. Widowati L, Siswanto, Delima, Siswoyo H. Jamu untuk pasien penderita penyakit degenerative di 12 propinsi. *Media Litbangkes*. 2014; 24(2): 95–102.
8. Rahmawati N. Studi pra klinik ramuan jamu antihiperqlikemia [Laporan penelitian]. Tawangmangu: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. 2014.
9. World Health Organization. WHO toxicity grading scale for determining the severity adverse events [online]. 2003 [disitasi 13 Januari 2014]. Tersedia dari: WHO.
10. Siswanto. Pengembangan kesehatan tradisional Indonesia: konsep, strategi, dan tantangan. *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*. 2017;1(1):17–31.
11. Ezuruike UF, Prieto JM. The use of plants in the traditional management of diabetes in Nigeria : Pharmacological and toxicological considerations. *J. Ethnopharmacol*. 2014; 155:857–924.
12. Jayakumar T, Hsieh CY, Lee JJ, Sheu JR. Experimental and clinical pharmacology of *Andrographis paniculata* and its major bioactive phytoconstituent andrographolide. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 2013:1-16.
13. Ji X, Li C, Ou Y, Ling N, Yuan K, Yang G, et al. Andrographolide ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated renal oxidative stress and inflammation via Akt/NF-κB pathway. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2016; 437:268-79.
14. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Marimuthu S, Fei YM. Evaluation of the hepatoprotective activity of standardized ethanolic extract of *Curcuma xanthorrhiza* [online]. *J Med Plant Res*. . 2010;4(23):2512-17. [disitasi 24 Juni 2017] Tersedia dari www.academicjournals.org/JMPR.
15. García-niño WR, Pedraza-chaverri J. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food and Chemical Toxicology*. 2014; 69:182–201.
16. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Vademikum tanaman obat untuk saintifikasi jamu jilid I*. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2011. hal 15.
17. Dewi TF, Saryanto, Ardiyanto D, Mana TA. Pola persepan tanaman obat antidiabetes di Rumah Riset Jamu “Hortus Medicus” Tawangmangu periode Januari-Maret 2016. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. 2016; 9(2): 58-64.