



Potensi Aktivitas Kombinasi Senyawa *Quercetin* dengan Ekstrak Kunyit Terenkapsulasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Alternatif Terapi Diabetes Melitus : Sebuah Tinjauan Literatur

Muhammad Rifqi Al Azim¹, Husna Yetti²

¹ Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

² Departmen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Corresponding Author: Muhammad Rifqi Al Azim, Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

E-Mail: 2440312217_rifqi@student.unand.ac.id

Received 10 Juli; Accepted 29 Juli 2025; Online Published 30 Juli 2025

Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang mengancam kesehatan dunia saat ini. Gangguan metabolisme ini dapat menimbulkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. **Metode** : Penelitian ini menggunakan desain *Literature Review*. Penelitian dilakukan dengan melakukan pencarian di internet menggunakan mesin pencarian jurnal. Mesin pencarian jurnal yang digunakan pada penelitian ini meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dengankata kunci: "*Quercetin*, *Turmeric (Curcuma sp)*, *Chitosan Nanoparticles*, *Diabetes Mellitus*. **Hasil** : Hasil yang didapatkan dari penelusuran e- resources PubMed NCBI sebanyak 961 , dan ScienceDirect sebanyak 815. Sebanyak 7 artikel yang berkaitan dengan topik yang akan diteliti **Kesimpulan** : senyawa quercetin dan ekstrak kunyit dapat menjadi terapi alternatif diabetes melitus dengan bantuan nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantarannya,

Kata Kunci : Quercetin, Kunyit (*Curcuma sp*), Nanopartikel Kitosan, Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang menjadi ancamankesehatan global saat ini. Berdasarkan Federasi Diabetes Internasional, terjadinya peningkatan kejadian DM mencapai 463juta (9,3 % dari populasi global). Jumlah yang mengejutkan ini meningkat tiga kali lipat sejak tahun 2000. Perkiraanannya angkaini akan terus meningkat pada tahun 2030 menjadi 578 juta (10,2%) dan pada tahun 2045 melonjak 700 juta (10,9%).¹

Saat ini, diabetes menjadi penyebab kematian kelima di negara berkembang. Di Indonesia, diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang menyebabkan kematian tertinggi.² Dibuktikan oleh data *Institute for Health Metrics and Evaluation* bahwa Diabetes menjadi

penyakit penyebab kematian tertinggi ketiga di Indonesiadengan perkiraan 57,42 kematian per 100.000 penduduk pada tahun 2019.³ Tidak hanya menyebabkan kematian di seluruh dunia, penyakit gangguan metabolik ini juga menjadi penyebab utama komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular.⁴ Komplikasi mikrovaskular berupa kebutaan (retinopati), gagal ginjal (nefropati), dan gangguan saraf (neuropati), sedangkan komplikasi makrovaskular berupa komorbiditas kardiovaskular.⁵

Pengobatan diabetes melitus tipe 1 yang umum dilakukan adalahdengan injeksi insulin. Sementara itu, menurut badan asosiasi diabetes Amerika dan Eropa yang disesuaikan dengan algoritma dalam tatalaksana

DM tipe 2, terapi farmakologi yang dapat diberikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 ini berupa pemberian metformin sebagai obat lini pertama dan terapi lini kedua dengan menggunakan kombinasi terapi golongan sulfonilurea.⁶ Namun, penggunaan metformin sebagai monoterapi menimbulkan efek samping berupa gangguan saluran cerna. Disisi lain, sulfonilurea sebagai terapi lini dua juga menimbulkan efek samping hipoglikemia karena mekanisme obat yang merangsang produksi insulin berlebihan.⁷

Oleh karena itu, dibutuhkan sebuah inovasi terapi alternatif dan tindakan preventif komplikasi yang ditimbulkan oleh diabetes melitus. Menariknya, Indonesia sebagai negara agraris memiliki solusi untuk diabetes melalui pemanfaatan sumberdaya alam yang melimpah. Bahan alam biasa digunakan tidak hanya sebagai bahan makanan atau bumbu masakan, tetapi juga sebagai herbal dan pengobatan alternatif.⁸ Salah satu kandungan yang terdapat pada bahan alam ini adalah quercetin. Quercetin bekerja pada berbagai target diabetes dan memodulasi jalur pensinyalan insulin yang penting untuk memperbaiki gejala serta komplikasi diabetes tipe 2.⁹

Sementara itu, kombinasi dua senyawa dari ekstrak bahan alam mampu memberikan efek yang lebih signifikan terhadap penurunan kadar gula darah pada hewan coba.¹⁰ Pemberian rimpang kunyit membuktikan memiliki efek sinergis dalam menurunkan kadar gula darah. Hal ini mendasari bahwa penambahan ekstrak bahan alam lain pada senyawa quercetin yang terbukti mampu menginduksi regenerasi sel beta pankreas dapat diterapkan sebagai terapi alternatif dan pencegahan bagi pasien diabetes melitus.¹¹

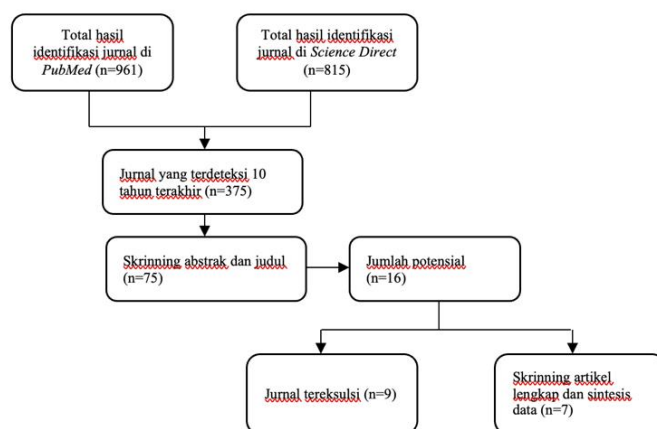
Penggunaan nanopartikel dalam penelitian studi diagnostik beberapa tahun terakhir telah menunjukkan potensi sistem penghantaran obat untuk diterapkan sebagai pengobatan berbagai penyakit.¹² Salah satu bahan

pengembangan nanocarrier yaitu biopolimer berupa kitosan yang berasal dari asetilasi kitin. Sistem pengiriman berskala nano berbasis kitosan telah terbukti sebagai sarana untuk pengiriman obat dan gen. Nanopartikel kitosan memiliki beberapa keunggulan diantaranya sifat biokompatibilitas, biodegradabilitas, toksisitas yang rendah dan mudah untuk dimodifikasi.¹³ Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan tinjauan pustaka terkait potensi aktivitas kombinasi senyawa quercetin dengan ekstrak kunyit terenkapsulasi nanopartikel kitosan sebagai alternatif terapi diabetes melitus.

ISI

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *Literature Review*. Penelitian dilakukan dengan melakukan pencarian di internet menggunakan mesin pencarian jurnal. Mesin pencarian jurnal yang digunakan pada penelitian ini meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dengan kata kunci: “*Quercetin*, *Turmeric (Curcuma sp)*, *Chitosan Nanoparticles*, *Diabetes Mellitus*”. Variabel yang digunakan pada pemilihan literatur meliputi beberapa kriteria inklusi yaitu : (1) Terbit dalam 10 tahun terakhir, (2) Bahasa yang digunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, (3) *Full text*, (4) Studi membahas aktivitas senyawa quercetin dan ekstrak kunyit berbasis sistem penghantaran nanopartikel kitosan untuk pengembangan terapi alternatif dan tindakan preventif komplikasi diabetes melitus. Proses pemilihan artikel melalui beberapa tahapan, diantaranya adalah identifikasi, skrining, kesesuaian terhadap variabel inklusi, dan eliminasi jurnal yang tidak sesuai terhadap kriteria inklusi. Dari proses identifikasi dan skrining serta eliminasi yang dilakukan peneliti menggunakan 7 artikel yang dinilai relevan dengan topik yang dipilih dan sesuai dengan kriteria inklusi yang digunakan.



Gambar 1. Diagram Alur Pencarian Jurnal

HASIL PENELITIAN

Hasil yang didapatkan dari penelusuran e-resources PubMed NCBI sebanyak 961, dan ScienceDirect sebanyak 815. Dari total artikel tersebut, dilakukan eksklusi terhadap beberapa artikel

yang terduplikasi pada database yang berbeda. Setelah dilakukan *screening* terhadap judul dan abstrak, ditemukan sebanyak 7 artikel yang berkaitan dengan topik yang akan diteliti serta memenuhi kriteria inklusi. Hasil ketujuh artikel tersebut telah dirangkum pada Tabel 1 sebagai berikut

Tabel 1. Hasil Tinjauan Pustaka

No	Sumber	Metode	Hasil dan Pembahasan
1	Kittl <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	In vivo menggunakan tikus model diabetes, western blot, dan ELISA.	Quercetin mampu menstimulasi sel β Pankreas untuk mensekresikan insulin melalui penghambatan saluran KATP dan stimulasi transien simultan saluran Ca^{2+} .
2	Li <i>et al.</i> , 2020 ⁵	In vitro menggunakan sel INS-1.	Intervensi quercetin pada sel INS-1 mampu memulihkan viabilitas sel yang menurun ketika terpapar glukosa tinggi.
3	Sandeep dan Nandini, 2017 ¹⁵	In vivo menggunakan tikus yang diinduksi <i>streptozotocin</i> dan analisis western blot.	Quercetin mengubah perubahan yang dimediasi hiperglikemia dan mempengaruhi karakterisasi komponen pensinyalan insulin.
4	Safitri <i>et al.</i> , 2023 ¹⁰	In vivo menggunakan tikus yang diinduksi <i>streptozotocin</i>	Pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi <i>streptozotocin</i> .
5	Pujimulyani <i>et al.</i> , 2022 ¹⁶	In vivo menggunakan tikus yang diinduksi <i>streptozotocin</i> .	Kandungan kurkumin pada kunyit dapat meningkatkan regenerasi dan menunjukkan efek pertahanan sel β pankreas pada tikus diabetes.
6	Sandoval <i>et al.</i> , 2023 ¹⁷	In vitro menggunakan pancreatin babi	Nanopartikel kitosan meningkatkan bioaksesibilitas quercetin untuk memberikan efek teraapeutik antidiabetes.

7	Du <i>et al.</i> , 2023 ¹⁸	In vitro menggunakan sel INS-1	Pemberian nanopartikel <i>Insulin long-acting</i> pada INS, meningkatkan bioavailabilitasnya sehingga menghasilkan efek penurunan glukosa.
---	--	--------------------------------	--

PEMBAHASAN

Aktivitas Antidiabetes Quercetin

Quercetin merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan. Senyawa ini termasuk pada golongan flavonoid alami yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes untuk pencegahan komplikasi diabetes melitus tipe 2.¹⁴ Mekanisme kerja quercetin dalam aktivitas antidiabetes meliputi proses pensinyalan seluler seperti transpor glukosa, metabolisme, proliferasi sel, dan kelangsungan hidup suatu sel. Fungsi quercetin berperan dalam menurunkan penyerapan glukosa dan fruktosa pada mukosa saluran cerna dengan menghambat *glucose transporter type 2* (GLUT 2). GLUT2 merupakan protein yang bekerja sebagai transpor glukosa yang terabsorpsi dari mukosa saluran cerna. Penghambatan GLUT2 oleh quercetin memblokir distribusi glukosa menuju sirkulasi dan menurunkan kadar glukosa darah.¹⁹ Sementara itu, quercetin juga berperan sebagai promotor GLUT4 yang bekerja membawa glukosa dari sirkulasi ke dalam sel. Jika GLUT4 ditingkatkan oleh quercetin maka akan terjadi penurunan kadar glukosa dalam sirkulasi karena telah telah ditransportasikan menuju sel. Quercetin mempromosikan translokasi dan ekspresi GLUT4 dalam otot rangka melalui mekanisme yang mencakup aktivasi AMPK dan penghambatan jalur yang bergantung pada insulin.¹⁹

Berdasarkan laporan dari penelitian Sandeep dan Nandini pada tahun 2017, terdapat perubahan signifikan pada ekspresi GLUT di otak terhadap intervensi eksperimental pada tikus diabetes. Quercetin mampu memperbaiki penurunankadar GLUT4 secara keseluruhan, begitupun GLUT2 sangat diekspresikan

di otak diabetes yaitu 1 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan hewan kontrol. Secara signifikan, quercetin memodulasi lebih luas sebanyak 50% daripada berberin (34%) dan naringenin (38%) pada hewan diabetes.¹⁵

Quercetin menginduksi sekresi insulin

Efek quercetin terhadap sel beta pankreas telah dilaporkan memberikan rangsangan sekresi insulin pada sel beta INS-1 tikus. Quercetin dapat mengatur sifat antidiabetesnya dengan mengganggu sistem pensinyalan insulin di jaringan target perifer. Melalui penghambatan saluran KATP dan stimulasi transien simultan saluran Ca^{2+} yang peka terhadap voltase, quercetin mampu menstimulasi sel β Pankreas untuk mensekresikan insulin.¹⁴

Quercetin mengurangi ferroptosis sel β Pankreas

Ferroptosis merupakan suatu bentuk kematian sel teregulasi yang ditandai dengan peroksidasi lipid yang tidak dapat diperbaiki yang dihasilkan oleh over generasi radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS). Kematian sel ini bergantung pada zat besi dengan memainkan peran patologis dalam berbagai penyakit terkait zat besi. Penelitian in vitro menggunakan sel INS-1 membuktikan bahwa intervensi quercetin pada sel INS-1 mampu memulihkan viabilitas sel yang menurun ketika terpapar glukosa tinggi. Inhibitor ferroptosis spesifik Ferrostatin-1 (Fer-1) dan deferoxamine (DFO) dapat membalikkan kematian sel akibat induksi glukosa tinggi, sedangkan inhibitor kematian sel lainnya, termasuk Z-VAD-FMK (inhibitor apoptosis) dan necrostatin-1 (inhibitor necroptosis) juga memulihkan kematian sel dan menyelamatkan kelangsungan hidup yg terinduksi glukosa tinggi.⁵ Sementara itu, penelitian in vivo menggunakan tikus model DM tipe 2 dilakukan

dengan menginduksi *streptozotocin* (STZ) secara intraperitoneal dan pemberian pakan *high fat diet* secara berturut-turut. Efek perbaikan quercetin pada perubahan indeks biokimia juga ditunjukkan pada Tes Toleransi Glukosa Oral (OGTT). Kadar glukosa darah yang dibandingkan dengan kontrol mulai menurun akibat intervensi quercetin dan menunjukkan bahwa kelompok Tikus DM memiliki peningkatan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini membuktikan induksi diabetes dan pengukuran fungsi pankreas setelah pemberian makan tinggi lemak dan injeksi streptozotocin dan quercetin melemahkan gejala diabetes melitus tipe 2 pada tikus.⁵

Kombinasi Quercetin dan Ekstrak Kunyit sebagai Terapi DM

Kombinasi dua senyawa dari ekstrak bahan alam mampu memberikan efek yang lebih signifikan terhadap penurunan kadar gula darah.¹⁰ Salah satunya penelitian *in vivo* oleh Safitri *et al.* yang menunjukkan pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*. Namun pada penelitian ini terdapat keterbatasan deteksi zat aktif pada ekstrak belimbing wuluh dan kurkumin pada kunyit.¹⁰

Kunyit (*Curcuma sp.*) merupakan tanaman rempah sekaligus tanaman herbal asli dari Asia Tenggara. Rimpang kunyit mengandung senyawa yang berkhasiat obat yaitu kurkuminoid dan minyak atsiri. Beberapa khasiat obat dari kunyit antara lain, antibakteri, antitumor, antikanker, antioksidan, antiseptik, dan antiinflamasi.²⁰

Tidak hanya itu, ternyata ekstrak kurkumin dari kunyit juga memiliki efek antidiabetes. Hal ini dibuktikan oleh penelitian secara *in vivo* yang dilakukan Badr dan rekan-rekannya pada tahun 2020, melaporkan ekstrak kurkumin dari kunyit menginduksi regenerasi sel β dan penekanan NF- κ B terfosforilasi pada tikus model diabetes yang diinduksi

streptozotocin. Penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki efek anti-diabetes karena dapat membantu regenerasi sel β *in vivo* melalui efek imunomodulator pada sitokin terkait T helper 1 (IL-2) serta aksi immunosupresif pada IFN- γ dan IL-1 β . Studi yang dilakukan oleh Essa dkk. pada 2019 silam juga menguatkan hasil penelitian di atas dengan menginjeksi ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) intraperitoneal pada hewan coba. Secara signifikan kunyit dapat menurunkan kadar glukosa darah sekitar 400-100 mg/dL. Penurunan ini disebabkan kandungan utama pada kunyit, yaitu kurkumin yang memberikan efek perlindungan pada struktur dan fungsi sel β pankreas.²¹

Nanopartikel Kitosan Sebagai Drug Delivery

Nanopartikel telah lama diteliti dan menjadi topik perbincangan peneliti sebagai sistem penghantaran obat yang potensial. Beberapa tahun terakhir, nanopartikel muncul dalam aplikasi terapi berbagai penyakit. Adanya kelemahan yang perlu diatasi pada sistem penghantaran obat konvensional atau produk obat farmasi seperti ketidakmampuan menghantarkan obat secara spesifik, penyerapan yang rendah, bioavailabilitas yang buruk, dan sukar larut. Sistem pengiriman berskala nano membuka jalan baru untuk mengatasi persoalan tersebut dalam meningkatkan efek terapeutik dari hasil klinis pada pasien. Nanopartikel kitosan adalah partikel biopolimer yang berasal dari asetilasi kitin dan berukuran relatif sangat kecil yaitu antara 10-100 nm.^{13,22} Sifat biodegradabilitas, biokompatibilitas yang tinggi, dan non toksisitas dari nanopartikel kitosan ini menarik banyak perhatian peneliti untuk menjadikannya aplikasi pengobatan berbagai penyakit, salah satunya diabetes melitus. Saat ini, nanopartikel kitosan telah digunakan untuk pengiriman insulin dan modifikasinya dalam pengobatan DM.²³ Struktur nano hasil interaksi antara kitosan dan insulin menunjukkan peningkatan hidrofobisitas sehingga serapan seluler dalam hepatosit meningkat dan meningkatkan aktivitas antidiabetes. Cara yang biasa

dilakukan untuk pengobatan DM salah satunya pemberian insulin oral. Alasannya karena pemberian secara oral ini dapat memberikan pelepasan fisiologis agen obat, meningkatkan homeostasis glukosa dalam tubuh dan mengurangi masalah yang ditimbulkan dengan pemberian secara injeksi. Akibat penyerapan insulin yang buruk sehingga merusak bioavailabilitasnya, lingkungan asam, dan degradasi dalam lambung menjadikan nanopartikel kitosan sebagai pilihan yang tepat untuk penghantaran insulin tersebut.²⁴

Tidak hanya insulin, nano kitosan juga dapat menghantarkan kandungan aktif bahan alam dan meningkatkan pengiriman senyawa fitokimia sebagai kandidat pengobatan DM. Pada penelitian terbaru oleh Sandoval *et al.* dalam mempelajari pengaruh berat molekul dan derajat deasetilasi kitosan pada bioaksesibilitas quercetin yang dienkapsulasi nanopartikel kitosan membuktikan bahwa nanopartikel kitosan merupakan sistem pengiriman yang menjanjikan untuk meningkatkan bioaksesibilitas quercetin atau senyawa lain dengan sifat kimia yang sama. Quercetin ternyata memiliki keterbatasan dalam stabilitasnya yang rendah, kelarutan air yang buruk, dan bioavailabilitas yang sangat rendah di saluran pencernaan. Untuk itu, enkapsulasi dari nanopartikel kitosan terbukti dapat meningkatkan bio aksesibilitasnya setelah pencernaan dan menjaga aktivitas dan stabilitas senyawa hingga pelepasannya pada lokasi spesifik tertentu untuk memberikan efek terapeutik anti-diabetes.¹⁷ Pengiriman senyawa alami kurkumin yang terkenal dalam terapi diabetes melitus dengan nanopartikel kitosan juga telah dilakukan untuk mengurangi ekspresi NF- κ B sekaligus merangsang angiogenesis dan osteogenesis, serta mengurangi osteoporosis diabetik. Struktur nano kitosan telah dimanfaatkan sebagai faktor yang menjanjikan untuk pengiriman kurkumin dalam terapi DM. Ukuran nanopartikel kitosan yang mengandung kurkumin lebih rendah dapat diinternalisasikan oleh sel. Selain itu, kurkumin yang terenkapsulasi nanopartikel kitosan

sebagai *drug delivery* mampu meningkatkan translokasi GLUT-4 dan mentransferkannya ke permukaan sel.²⁵ Baru-baru ini, penelitian mengenai nano kitosan dikembangkan lebih lanjut oleh Du *et al.* untuk menciptakan formulasi nanopartikel *long-acting* secara *in vitro* dan *in vivo*. Setelah pemberian nanopartikel *Insulin long-acting* pada INS, meningkatkan bioavailabilitasnya sehingga menghasilkan efek penurunan glukosa yang berkelanjutan dan menjanjikan kemanjuran hipoglikemik jangka pendek maupun panjang dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2.¹⁸

SIMPULAN

Pemanfaatan senyawa quercetin dikombinasikan ekstrak kunyit yang mengandung senyawa kurkumin di nilai dapat menjadi terapi diabetes melitus karena sifatnya yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, kedua bahan alam ini di bungkus dengan nanopartikel kitosan untuk membantu penghantaran dan meningkatkan pengiriman ke permukaan sel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li, D., Jiang, C., Mei, G., Zhao, Y., Chen, L., Liu, J & Yao, P. (2020). Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes. *Nutrients*, 12(10), 2954.
2. Eitah, H. E., Maklad, Y. A., Abdelkader, N. F., El Din, A. A. G., Badawi, M. A., & Kenawy, S. A. (2019). Modulating impacts of quercetin/sitagliptin combination on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 365, 30-40.
3. Metrics, I. (2019). Evaluation, Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. 2017. *Institute for Health Metrics and Evaluation Seattle*.
4. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin 2020

Diabetes Melitus. 2020.

5. Li, D., Jiang, C., Mei, G., Zhao, Y., Chen, L., Liu, J., ... & Yao, P. (2020). Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes. *Nutrients*, 12(10), 2954.
6. Arifin, A. L. (2005). Panduan terapi diabetes mellitus tipe 2 terkini. *Bandung. Fakultas Kedokteran UNPAD/RSUP dr. Hasan Sadikin. Bina Kefarmasian*.
7. Nabillah, P., Pratiwi, R. I., & Susiyarti, S. (2021). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Labu Kuning (Cucurbita moschata Durch) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Mencit Putih Jantan (Mus musculus)* (Doctoral dissertation, DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama).
8. Dhanya, R. (2022). Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112560.
9. Patel, R. V., Mistry, B. M., Shinde, S. K., Syed, R., Singh, V., & Shin, H. S. (2018). Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European journal of medicinal chemistry*, 155, 889-904.
10. Safitri WW, Yuniarifa C, Utami KD, Kedokteran F, Islam U, Agung S. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Belimbing Wuluh dan Ekstrak Kunyit terhadap Kadar Gula Darah Puasa (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Streptozotocin). (168):3.
11. Istriningsih E, Ika Kurnianingtyas Solikhati D. Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma Domestica Val.) Pada Zebrafish (Danio Rerio). Ika Kurnianingtyas Solikhati 2021;10(1):2021–60.
12. Sharma R, Raghav R, Priyanka K, et al. Exploiting chitosan and gold nanoparticles for antimycobacterial activity of in silico identified antimicrobial motif of human neutrophil peptide-1. *Sci Rep* 2019;9(1).
13. Taheriazam, A., Entezari, M., Firouz, Z. M., Hajimazdarany, S., Heydargoy, M. H., Moghadassi, A. H. A., ... & Sun, D. (2023). Eco-friendly chitosan-based nanostructures in diabetes mellitus therapy: Promising bioplatfroms with versatile therapeutic perspectives. *Environmental research*, 228, 115912.
14. Kittl, M., Beyreis, M., Tumurkhuu, M., Fürst, J., Helm, K., Pitschmann, A., ... & Jakab, M. (2016). Quercetin stimulates insulin secretion and reduces the viability of rat INS-1 beta-cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(1), 278-293.
15. Sandeep MS, Nandini CD. Influence of quercetin, naringenin and berberine on glucose transporters and insulin signalling molecules in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *BiomedicineandPharmacotherapy* 2017;94:605–611.
16. Pujimulyani D, Yulianto WA, Setyowati A, Prastyo P, Windrayahya S, Maruf A. White saffron (Curcuma mangga Val.) attenuates diabetes and improves pancreatic β -cell regeneration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicol Rep* 2022;9:1213–1221.
17. Carrasco-Sandoval, J., Aranda, M., Henríquez-Aedo, K., Fernández, M., López-Rubio, A., & Fabra, M. J. (2023). Impact of molecular weight and deacetylation degree of chitosan on the bioaccessibility of quercetin encapsulated in alginate/chitosan-coated zein nanoparticles. *International journal of biological macromolecules*, 242, 124876.

18. Du L ran, Li X, Yu Y yuan, et al. Theinsulin long-acting chitosan – Polyethyleneimine nanoparticles to treat the type 2 diabetes mellitus and prevent theassociated complications. *Int J Pharm* 2023;635.
19. Saputri, R. D. (2020). Komplikasi sistemik pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(1), 230-236.
20. Eliana, F., SpPD, K. E. M. D., & Yarsi, B. P. D. F. (2015). Penatalaksanaan DM Sesuai Konsensus Perkeni 2015. *PB Perkeni Jakarta*, 234.
21. Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: clinical use in type2diabetes. *Diabetologia*, 60, 1586-1593.
22. Annisa, V. (2024). Review Artikel Penggunaan Polimer Untuk Formulasi Nanopartikel Metformin. *Forte Journal*, 4(2), 390-404.
23. Irianto, H. E., & Muljanah, I. (2011). Proses dan aplikasi nanopartikel kitosan sebagai penghantarobat. *Squalen*, 6, 1-8.
24. Abd Elgadir, M., Uddin, M. S., Ferdosh, S., Adam, A., Chowdhury, A. J. K., & Sarker, M. Z. I. (2015). Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review. *Journal of food and drug analysis*, 23(4), 619-629.
25. Manuaba, I. B. P. (2023). Efek nano partikel ekstrak biji ketumbar (*coriandrum sativum*) dengan komposisi kitosan melalui penurunan kadar glukosa malondialdehyde (MDA), superoksida dismutase (SOD) darah pankreas tikus wistar hiperglikemia. *Asia Book Registry*.