

Review Artikel

Potensi Tanaman Pinus dan Ekstraknya sebagai Penanganan Terapi pada Penyakit Diabetes dan Kardiovaskular

Dewi Purwani Caya Ningsih^{1*}, I Wayan Martadi Santika¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
Email: cayaningsih001@student.unud.ac.id

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
Email: martadisantika@unud.ac.id

* Penulis Korespondensi

Abstrak– Diabetes hingga kini menjadi ancaman dunia dan diestimasikan akan mencapai 9.5 miliar pada tahun 2024. Adapun penyumbang risiko kematian tertinggi pada pengidap diabetes salah satunya adalah komplikasi kardiovaskular. Studi ini bertujuan untuk merangkum potensi tanaman pinus sebagai alternatif terapi bagi penderita diabetes dan sebagai agen proteksi sistem kardiovaskular. Penyusunan *review* ini menggunakan sistem PRISMA dengan sumber pencarian data menggunakan database ilmiah seperti Google Scholar, Pubmed, Springer, dan Scencedirect. Dari proses pencarian data, diperoleh literatur sebanyak 433 artikel yang kemudian diskroning kembali. Setelah melalui tahap seleksi, terdapat 23 artikel saja yang sesuai dengan kriteria inklusi. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa beberapa spesies tanaman pinus terbukti memiliki khasiat sebagai antidiabetes dan/atau kardiovaskular protektor dengan sumber data terbanyak mengarah pada ekstrak kulit batang tanaman pinus maritima (*Pinus pinaster*). Senyawa oligomer procyanidin yang merupakan komponen utama dalam ekstrak berperan penting sebagai aksi pada target mekanisme antidiabetes dan antihipertensi. Beberapa studi terkini menegaskan bahwa ekstrak kulit batang pinus mampu meregulasi aktivitas enzim yang berperan dalam *intake* glukosa menurunkan tingkat stress oksidatif dan sebagai agen antiinflamasi, menurunkan tekanan darah, serta menurunkan kadar kolesterol jahat di darah.

Kata Kunci– Diabetes, Kardiovaskular, Nutraceutical, Kulit batang pinus, Procyanidin, Mekanisme kerja

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah hingga melampaui batas normal. Kondisi diabetes ini terjadi dalam waktu yang cukup lama. Diabetes terjadi akibat tubuh tidak mampu memproduksi cukup hormon insulin atau tidak mampu menggunakan hormon insulin secara efektif [1]. Berdasarkan penyebabnya, DM diklasifikasikan menjadi 4 kategori, diantaranya DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe 3. Diantara keempat tipe DM tersebut, DM tipe 2 termasuk tipe diabetes yang paling sering

dijumpai, dan memegang proporsi sebesar 90% di dunia apabila dibandingkan dengan tipe diabetes lainnya. DM tipe 2 lebih mengacu pada ketidakmampuan sel tubuh dalam merespon secara penuh keberadaan insulin. Kondisi tersebut disebut juga sebagai resistensi insulin [2]

Hingga kini, DM tipe 2 menjadi suatu ancaman global. Berdasarkan data prediksi dari International Diabetes Federation (IDF) terbaru, tingkat angka diabetes pada tahun 2021 diestimasikan mencapai 7.9 miliar. Angka tersebut akan meningkat seiring berkembangnya populasi dan diperkirakan akan mencapai 9.5 miliar jiwa pada tahun 2045 yang mana sebanyak 6.4 miliar diantaranya merupakan populasi dewasa pada rentang usia (20-79 tahun) [1]. Di Indonesia, DM tipe 2 termasuk salah satu penyakit kronis dengan angka kematian tertinggi tiap tahunnya. Hal ini disebabkan karena DM adalah penyakit kronis jangka panjang, sehingga semakin lama seseorang menderita DM, maka potensi untuk mengalami komplikasi semakin tinggi. Komplikasi pada penderita diabetes menyerang berbagai organ vital, sehingga dapat dikatakan cukup kompleks [3]. Penyakit Kardiovaskular (PKD) merupakan salah satu jenis komplikasi pada penderita DM yang menyumbang tingkat kematian tertinggi. Berdasarkan *systematic review* tahun 2018, PKD diperkirakan menyumbang angka kematian sebesar 50.3% pada pasien DM tipe 2 [4].

Berbagai alternatif pengobatan modern banyak telah dikembangkan dalam mengatasi permasalahan tersebut. Hanya saja, dalam penggunaannya dalam jangka panjang tentu saja akan menimbulkan akumulasi efek samping yang perlu diperhatikan. Beberapa tahun belakangan ini, studi terkait pemanfaatan bahan alam dan produk *nutraceutical* sebagai alternatif pengobatan cukup menarik perhatian banyak ilmuwan. Berbagai studi menunjukkan bahwa beberapa spesies tanaman memiliki aktivitas sebagai anti diabetes serta menjaga kesehatan kardiovaskular dan tentunya dengan efek samping yang lebih rendah.

Indonesia cukup terkenal dengan keanekaragaman hayati. Tanaman pinus (*Pinus sp.*) merupakan salah satu tanaman yang banyak tersebar di wilayah Indonesia. Sejak dahulu tanaman ini banyak berperan dalam penemuan obat-obatan seperti aspirin dan beberapa *nutraceutical*. Bagian tanaman seperti minyak dan kulit batangnya telah banyak digunakan dalam clinical trial dengan potensinya sebagai antihipertensi, antioksidan, antidiabetes, serta antiproliferatif [5] [6]. *Review* ini bertujuan untuk merangkum efektivitas ekstrak dari tanaman pinus dan mekanisme yang memungkinkan sebagai alternatif terapi pada penyakit diabetes serta komplikasi PKD.

2. METODE

2.1 Pencarian literatur

Pencarian data dalam *systematic review* ini disusun dengan menggunakan metode pendekatan (PRISMA). Adapun literatur yang akan dikaji dalam penelitian ini yakni literatur yang membahas mengenai efektivitas bagian tanaman pinus yang terhadap penyakit diabetes dan potensi penyakit kardiovaskular. Pencarian data dilakukan melalui *website* dan *database* berbasis ilmiah seperti Pubmed, Springer, dan ScienceDirect. Adapun kata kunci yang digunakan dalam pencarian ini yakni (1) pine bark extract AND diabetes, (2) pine bark extract AND

cardiovascular disease, (3) (Pine needle OR Pine leave) AND cardiovascular disease, (4) (Pine needle OR Pine leave) AND diabetes.

2.2 Kriteria inklusi

Artikel yang dipilih merupakan artikel yang mengkaji potensi berbagai bagian tanaman pinus terhadap penyakit diabetes dan penyakit kardiovaskular dalam bentuk studi RCT, *in vivo*, atau pun *in vitro*. Adapun artikel yang dikaji harus memenuhi kriteria inklusi: (1) mencantumkan komponen zat aktif dari bagian tanaman, (2) menginvestigasi efektivitas bagian tanaman sebagai antidiabetes atau potensinya terhadap penyakit kardiovaskular.

2.3 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi mencakup artikel-artikel yang berupa *review*, prosiding, disertasi, artikel yang tidak berbahasa Inggris, abstrak, serta artikel-artikel penelitian yang membahas kajian di luar kriteria inklusi.

2.4 Pemilihan studi, ekstraksi data dan manajerial

Literatur yang telah memenuhi kriteria inklusi kemudian akan dianalisis dan dirangkum dalam bentuk tabel yang meliputi: (1) spesies, (2) bagian tanaman yang digunakan, (3) kandungan bahan aktif, (4) tipe studi, (5) dosis, serta (6) efektivitas dan mekanisme yang memungkinkan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil pencarian literatur

Dari proses pencarian literatur, diperoleh artikel original sejumlah 433 jurnal. Artikel-artikel tersebut kemudian diskirining melalui judul dan abstrak serta kesesuaiannya dengan kriteria inklusi hingga menyisakan 31 jurnal. 7 diantara seluruh jurnal tersebut kemudian dieksklusi dengan alasan melenceng dari topik penyakit yang dibahas serta sebanyak 1 jurnal tidak dapat diakses artikel lengkapnya. Pemetaan lebih spesifik dapat dilihat pada Gambar 1. Literatur yang telah terpilih kemudian dievaluasi dan isinya dirangkum dalam bentuk tabel (lihat Tabel 1.).

3.2 Komponen bioaktif

Tanaman pinus merupakan jenis tanaman berkayu yang banyak tumbuh pada ekosistem dataran tinggi dengan suhu 18° C hingga -3° C. Tanaman ini memiliki daya kompetitif terhadap tanaman lain dan keberadaannya di Indonesia meliputi wilayah Pulau Sumatera, Jawa, serta beberapa pulau lainnya seperti Bali pada daerah yang memiliki kondisi topografi dan iklim serupa. Selain mudah beradaptasi, tanaman dari famili Pinaceae ini juga memiliki khasiat sebagai tanaman obat. Dalam *review* ini, tanaman pinus dievaluasi khasiatnya terhadap penyakit diabetes dan kardiovaskular. Berdasarkan data pencaharian, tercatat 8 spesies tanaman pinus yang telah diuji memiliki khasiat anti diabetes dan/atau kardiovaskular protektor diantaranya: *Pinus*

maritima, *Pinus massoniana*, *Pinus pinea*, *Pinus pinaster*, *Pinus radiata*, *Pinus gerardiana* Wall., *Pinus nigra*, *P. merkusii* dan *Abies alba*. [6][7][8][9].

Dari seluruh bagian tanaman, kulit batang tanaman pinus telah banyak diteliti mengenai efektivitasnya terhadap penyakit diabetes dan jantung. Dikutip dari penelitian komponen utama ekstrak dari kulit batang pinus berupa senyawa fenolik katekin, epikatekin, taxol, procyanidin, dan proanthocyanidin [6][8][10][11]. Berdasarkan penelitian Celiktas, ekstrak air kulit batang spesies *P. pinea*, dan *P. radiata*, memiliki komponen utama (+) katekin dan taxifolin [12]. Hal tersebut dipertegas dengan penelitian Fravel yang menyatakan bahwa nutraceutical ekstrak kulit kayu *P. radiata* (Enzogenol) mengandung taxifolin 1.47%, katekin 0.67% namun dengan komponen terbesar adalah proanthocyanidin 84.3%. Pada nutraceutical kulit batang pinus seperti Oligopin dan Pycnogenol mengandung procyanidin sebesar 65-75% [13]. Procyanidin merupakan antioksidan kuat [14]. Mekanismenya dalam menurunkan tingkat stres oksidatif bekerja pada multi target aksi. Sebagai agen antidiabetes, procyanidin bekerja menghambat proses *uptake* glukosa, meningkatkan aktivitas insulin serta menurunkan ekspresi dari transporter glukosa [15][8]. Sedangkan, aktivitasnya sebagai kardiovaskuler protektor mampu menurunkan tekanan darah dan menjaga elastisitas pembuluh darah [16].

Selain kulit batang pinus, daun dan kayu spesies tanaman daun pinus telah diteliti juga memiliki efektivitas yang berpotensi terhadap terapi diabetes dan kardiovaskular. Daun Pinus nigra dan batang kayu *Abies alba* memiliki peluang dalam menghambat aktivitas enzim amilase [9]. Adapun kandungan utama dari masing-masing spesies diantaranya terpenoid dan lignan. Fraksi kering daun Pinus *maritima* mengandung senyawa katekin memiliki efektivitas dalam sebagai antihipertensi dengan mekanisme kerja menghambat enzim angiotensin [5]. Hanya saja, penelitian mengenai aktivitas tersebut masih cenderung sedikit.

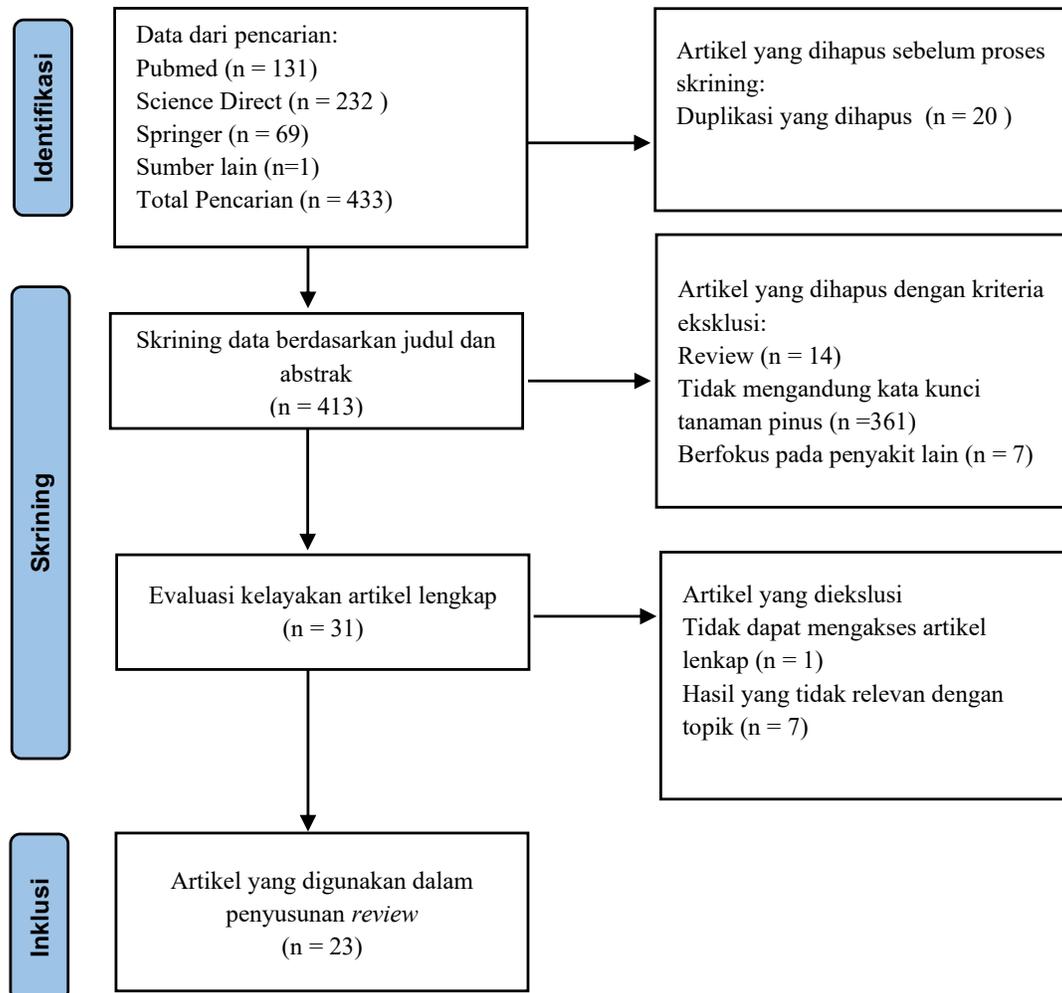
3.3 Efek samping dan toksisitas

Pada penelitian Esfahlan, dkk., sebanyak 23 pasien dengan penyakit bawaan albuminuria menerima terapi ekstrak kulit batang *Pinus maritima* dengan konsentrasi 100 mg yang dibagi dalam 2 kali pemberian, Selama pemberian intervensi yang berlangsung 8 minggu. Pasien dilaporkan tidak mengalami adanya reaksi obat yang tidak diinginkan [6]. Studi Aydin pada tahun 2018, juga sudah ditegaskan bahwa ekstrak kulit *Pinus maritima* (Pycnogenol) memiliki risiko toksik yang cukup rendah. Adapun nilai LD50 dari ekstrak tersebut berada pada kisaran nilai 1000-4000 mg/kg apabila diadministrasikan secara oral dengan desain studi *in vivo* [10].

Selain Pycnogenol, ekstrak kulit batang *Pinus maritima* juga tersedia dengan merek Oligopin. Dikutip dari salah satu jurnal penelitian *in vivo*, administrasi dosis 2000 mg/kg secara oral pada tikus tidak menunjukkan adanya efek samping. Sedangkan pada uji toksisitas berulang, 3 kelompok tikus mendapat Oligopin dengan dosis masing-masing 1000 mg/kg, 300 mg/kg, dan 90 mg/kg. Pemberian Oligopin diberikan setiap hari selama 91 hari. Uji toksisitas dilakukan dengan mengukur nilai MCH, pemeriksaan biokimia klinis, pH urin, pigment hemoglobin, serta pengamatan histopatologi pada kelenjar limfa, ginjal, hati serta beberapa organ vital lainnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat efek samping yang serius apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tidak terdapat mortalitas selama studi. Hanya saja,

terjadi kenaikan nilai MCH; kadar kalsium kalsium yang signifikan pada setiap dosis; dan terjadi hiperpigmentasi pada kelenjar limfa di kelompok dengan dosis 1000 mg/kg. Tingginya MCH dan kadar kalsium tidak mengindikasikan gejala toksik pada subjek. Hiperpigmentasi pada limpa tidak disertai dengan adanya lesi, sehingga juga tidak dikategorikan sebagai efek samping [17].

Dikutip dari penelitian Frevel, dkk., ekstrak kulit kayu *Pinus radiata* (Enzogenol) tidak menunjukkan adanya tanda-tanda toksisitas. Tes Ames menunjukkan kurangnya aktivitas mutagenik. Studi dosis tunggal dan dosis berulang selama 14 hari tidak menunjukkan toksisitas yang jelas pada dosis hingga 2500 mg/kg berat badan pada tikus Sprague Dawley dan hingga 750 mg/kg berat badan pada anjing Beagle. Penelitian pada manusia yang disajikan di sini telah menggunakan dosis 960 mg/hari selama 5 minggu, dan 480 mg/hari selama 6 bulan tanpa efek buruk pada manusia. Hal tersebut sejalan dengan uji *Clinical trial* lainnya yang menyatakan bahwa tidak terdapat perubahan pada komponen bioaktif dan hematologi [18]. Disamping spesies pinus di atas, studi terkait uji toksisitas pada spesies pinus lainnya masih cenderung sedikit, sehingga tingkat keamanannya belum dapat dipastikan secara pasti.



Gambar 1. Diagram yang menunjukkan pencarian literatur

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
<i>Pinus maritima</i>	Oligopin, ekstrak kulit batang pinus dengan metode ekstraksi solid liquid dan dikemas dalam dalam bentuk kapsul	Procyanidins (67–75 %)	<i>Randomized, double- blinded, placebo- controlled tria</i>	100 mg/hari selama 8 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan kadar serum HbA1c - Menurunkan gula darah puasa - Menurunkan kadar trigliserida - Sebagai anti inflamasi dengan menghambat VCAM-1 	[6]
<i>Pinus massoniana</i>	Ekstrak kulit batang yang dikemas dalam bentuk minuman suplemen Recover8	Katekin, anthocyanin, proanthocyanidin	<i>Parallel, randomized placebo - controlled trial</i>	1322 mg (setara dengan 432 mg polifenol tota)/hari selama 12 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan angka tekanan darah sistolik dan diastolik - Meningkatkan angka nitrit oksida pada jaringan endotelium sehingga elastisitas pembuluh darah terjaga 	[7]
<i>Pinus pinea</i>	Ekstraksi etanol 70% kulit batang pinus	Procyanidin	<i>In vitro</i>	20µL dalam waktu 1 jam	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan tingkat uptake glukosa - Menurunkan ekspresi protein dari GLUT2 dan SGLT1. 	[8]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
<i>Pinus pinaster</i>	Pycnogenol® Ekstrak terstandar kulit batang	Procyanidins	<i>In vivo</i>	50 mg/kg/hari selama 28 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan level gula darah - Menurunkan LDL - Meningkatkan HDL - Menurunkan nilai SGOT - Meningkatkan aktivitas enzim CAT, SOD, GPx, GST dan kadar GSH 	[10]
<i>Pinus pinaster</i>	Pycnogenol® Ekstrak kulit batang terstandar	Procyanidin	<i>Randomized clinical trial (n=30)</i>	3 x 50 mg/hari secara oral, selama 90 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Mengobati edema pada anggota badan yang terkena ulkus 	[11]
<i>Pinus pinaster</i>	Oligopin ® (OP), Ekstrak kulit batang terkuantifikasi	Oligomerik procyanidins	<i>Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled intervention trial (n=25)</i>	2 x 75 mg/hari selama 5 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan tekanan darah sistolik - Meningkatkan kadar HDL 	[19]
<i>Pinus maritima</i>	Pycnogenol® yang dipisahkan menjadi 3 fraksi yakni etil asetat, butanol dan air. Hasil fraksi dibuat ekstrak	Katekin, epikatekin, taxifolin, flavonoid. dan	<i>In vivo dan in vitro</i>	20 mg/kg/day selama 6 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan tekanan darah sistolik pada tikus diabetes. Fraksi butanol yang paling efektif. - Mengurangi penebalan 	[16]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
	kering				<p>pada dinding ventrikel. Fraksi air yang paling efektif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan laju alir darah - Sebagai antioksidan 	
<i>Pinus pinaster</i>	Ekstrak kulit batang pinus yang dikemas dalam kapsul oral	65% - 75% procyanidins (oligomers dari katekin dan epikatekin)	<i>Human Clinical trial</i>	3 x 50 mg/hari selama 8 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunnya <i>resting reflux</i> pada penderita <i>microangiopathy</i> - Peningkatan respirasi pO₂ transkutan - Penurunan filtrasi kapiler dilihat dari angka pembengkakan pada pergelangan kaki 	[13]
<i>Pinus pinaster</i>	Pycnogenol® Ekstrak kulit batang terstandar	Katekin, epikatekin, dan taxifolin.	<i>In vivo</i>	10 mg/kg/hari secara intraperitoneal selama 4 minggu.	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan kadar gula darah - Menurunkan kadar serum HbA1c - Meningkatkan aktivitas dari insulin dan enzim amilase - Meningkatkan level 	[20]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
					glikogen - Menurunkan tingkat serum TNF- α , IL-1beta - Menyeimbangkan kadar NO pada kondisi diabetes - Meningkatkan aktivitas GST dan CAT - Menurunkan level TBAR dan protein karbonil	
<i>Pinus radiata</i>	Enzogenol, ekstrak air kulit batang pinus	80% proanthocyanidins, 1–2% taxifolin, flavonoid dan fenol	<i>In vitro</i>	- Untuk uji inhibisi α -glucosidase (5, 10, 20, 40, and 50 μ g/mL) - Untuk uji DPPH (0.25, 0.5, 1, 2.5 and mg/mL) - Untuk uji inhibisi α -amilase (0.5, 1, 2.5, 5 and 10 mg/mL)	- Menghambat aktivitas enzim α -glucosidase - Menghambat aktivitas enzim DPP-4 (sebagai antioksidan) - Menghambat aktivitas enzim α -amilase	[21]
<i>Pinus maritima</i>	Flavangenol® ekstrak kulit batang pinus	72.5% polifenol yang didalamnya termasuk 5% procyanidin, B1 2.98%, katekin dan	<i>In vivo</i> dan <i>in vitro</i>	- 3-5% dari western diet selama 8 minggu - (10, 20 and 30 μ g/ml) pada <i>cell line</i>	- Menekan total kolesterol dan trigliserid - Meningkatkan ekspresi mRNA dari enzim PPAR α , CPT1a, and AC	[22]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
		0.23% epikatekin				
<i>Pinus maritima</i>	Flavangenol® ekstrak kulit batang pinus	72.5% polifenol yang didalamnya termasuk 5% procyanidin, B1 2.98%, katekin dan 0.23% epikatekin	<i>In vivo</i> dan <i>in vitro</i>	- 3-5% dari western diet selama 8 minggu - Untuk uji <i>loading test</i> minyak serta uji inhibisi enzim pankreatik lipase (0,5-1 g/kg)	- Menekan jaringan adiposa visceral - Menurunkan kadar gula acak - Menurunkan tekanan darah diastolik - Menurunkan aktivitas enzim lipase pada jaringan pankreas - Menurunkan angka TNF- α - Meningkatkan aktivitas hormon adiponektin - Menurunkan aktivitas plasma trigliserol	[23]
<i>French maritime</i>	Pycnogenol®, ekstrak kulit batang terstandar	Procyanidins, dan flavonoids, dan polifenol	<i>In vivo</i> dan <i>In vitro</i>	- Perlakuan untuk sel makrofag ((50 mikro/mL) - Untuk perlakuan pada uji <i>in vivo</i> 30 atau 100 mg/kg per hari selama 10 minggu	- Menurunkan tingkat TNF- α dengan cara induksi ox-LDL - Menurunkan tingkat aterosklerosis - Menekan ekspresi VCAM-1	[24]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
					<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan ekspresi dari IL-1a, IL-6, and MCP-1 - Menghambat ekspresi mRNA aP2 dan SR-A sehingga menurunkan induksi LPS (lipopolisakarida) dengan mekanisme TLR4-JNK Signaling Pathway 	
<i>Pinus maritima</i>	20 fraksi kering daun pinus dengan pelarut asam format dalam asetonitril (fase 1) dan air (fase 2). Masing-masing fraksi kemudian dilarutkan dalam air dan buffer SSB. Fraksi kemudian akan difraksinasi kembali dan dikumpulkan berdasarkan massa spektrum dan puncak	katekin	<i>In vitro</i>	50 mikroliter dalam waktu 30 menit	<ul style="list-style-type: none"> - Sebagai antihipertensi dengan menghambat <i>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)</i> 	[5]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
	UV					
<i>Pinus gerardiana</i> (Wall.)	Bubuk biji tanaman pinus	Kuersetin, asam galat, asam vanilat, asam benzoat, asam sir ingat, asam m-kumarat, dan senyawa fenolik lainnya.	<i>In vivo</i>	3% and 6% dari diet selama 6 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan tingkat kadar gula darah - Meningkatkan faktor TAC pada hati dan serum dan SOD 	[25]
<i>Pinus pinaster</i>	Ekstrak air kulit batang pinus	Katekin, epikatekin, taxifolin, dan flavonoid terkondensasi yang dapat diklasifikasi menjadi procyanidin atau proanthocyanidin	<i>In vitro</i>	0,01 dan 0,05%	<ul style="list-style-type: none"> - Mencegah terjadinya peroksidasi lipid dengan cara membatasi ekspresi dari ROS. - Menurunkan tingkat TBARS - Meningkatkan level LDH - Meningkatkan aktivitas CAT, SOD, GPx dan GSH - Mencegah pertumbuhan nekrosis pada jaringan jantung. - Memperbaiki apoptosis 	[26]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
					jaringan miokardium	
<i>Pinus maritima</i>	Pycnogenol®, ekstrak kulit batang terstandar	Procyanidins, phenolic acids, and bioflavonoids	<i>In vivo</i>	30 atau 100 mg/kg setiap hari selama 8 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan berat badan - Menurunkan ukuran dari jaringan adiposa - Meningkatkan ekspresi gen ATGL dan HSL - Regulasi oksidasi asam lemak dengan meningkatkan ekspresi PPARα - Menurunkan ekspresi dari PLIN1 - Meningkatkan ekspresi gen PRDM16, PGC1α, Cidea, dan PPARγ 	[27]
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Abies alba</i> - <i>Pinus maritima</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak air bagian kayu dan ekstrak bertingkat air-etil asetat-polietilen glikol dari kulit batang tanaman silver fir - Belinal®, ekstrak 	<ul style="list-style-type: none"> - Pada ekstrak silver fir: asam galat, asam protokatekuat, asam p-hidroksil benzoat, asam p-kumarat 	<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Untuk Uji DPP4 (10-40 mg/ml) - Untuk Uji inhibisi α-glukosidase (5-20 mg/ml) - Untuk uji inhibisi α-amilase (10-40 mg/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> - Menghambat aktivitas enzim α-glukosidase - Menghambat aktivitas DPP4 (sebagai antioksidan) - Menghambat aktivitas enzim α-amilase 	[28]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
	air terstandar kayu silver fir - Pycnogenol®, ekstrak kulit batang terstandar <i>Pinus maritima</i>	- Pada Belinal®: lignan - Pycnogenol®(-)				
<i>Pinus maritima</i>	Pycnogenol® ekstrak kulit batang terstandar	Polifenol, procyanidin,	<i>In vivo</i>	10 mg/kg selama 4 minggu	- Menurunkan aktivitas kadar gula darah - Menurunkan kadar serum HbA1c - Meningkatkan jumlah glikogen pada hati - Memulihkan kadar GSH - Menurunkan tingkat TBARS - Meningkatkan aktivitas enzim GST, CAT, SOD, GPx dan GR	[14]
<i>Pinus maritima</i>	Pycnogenol® Ekstrak kulit batang terstandar	Katekin, asam kafeat, taxifolin, dan asam ferulat	<i>In vitro</i>	50, 100, 200 and 300 µg/mL	- Menstimulasi <i>uptake</i> glukosa pada jaringan adiposit 3T3-L1 - Meningkatkan aktivitas ekspresi mRNA GLUT4	[29]

Tabel 1. Hasil rangkuman dari bagian tanaman spesies pinus, komponen aktif, serta efektivitas dan mekanisme antidiabetes dan kardiovaskular protektor

Spesies	Bagian Tanaman	Komponen bahan aktif yang diprediksi	Tipe studi	Dosis	Efektivitas dan Mekanisme	Ref.
<i>Pinus massoniana</i>	Ekstrak kulit terstandarisasi	Senyawa oligomer proanthocyanidins (OPCs)	<i>In vivo dan in vitro</i>	50–200 mg per hari	- Sebagai antioksidan yang bersifat melindungi membran eritrosit dari kerusakan	[30]
<i>Pinus nigra</i>	Minyak dari daun pinus	Terpenoid	<i>In vitro</i>	10 µL	- Inhibitor enzim α -amilase	[9]
<i>P. merkusii</i>	Ekstrak etanol kulit batang pinus	Alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan lignan	In vivo	200 mg; 400 mg; 800 mg/kg diberikan secara oral selama 28 hari	- Menurunkan kadar gula darah - Meningkatkan aktivitas insulin	[27]

Keterangan: CAT: catalase, SOD: superoxide dismutase; GPx: glutathione peroxidase; GST: glutathione S transferase; GSH: glutathione; TBAR: thiobarbituric acid reactive substances; GR: glutathione reduktase; TAC: *total antioxidant capacity*

3.4 Efektivitas dan mekanisme kerja sebagai antidiabetes dan kardiovaskular protector

3.4.1 Menurunkan HBA1c dengan pelindung sel beta pankreas

Suatu studi RCT dan beberapa clinical trial lainnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang pinus memiliki efektivitas menurunkan kadar serum HBA1c [6]. HBA1c (Hemoglobin A1C) merupakan salah satu parameter untuk menilai kontrol glikemik pada pasien yang terdiagnosa diabetes. Pengukuran serum ini bertujuan untuk mengetahui seberapa banyak glukosa yang berikatan dengan sel darah merah. Semakin rendah kadar HBA1c mengindikasikan bahwa semakin sedikit kadar gula dalam darah. Dengan menurunnya HBA1c, maka juga menurunkan level kadar gula puasa. Pada studi lain menyatakan terapi ekstrak kulit batang pinus (EKP) yang diberikan kepada tikus secara IP dengan dosis 10 mg/kg juga memiliki efek menurunkan kadar serum HBA1c disertai dengan kadar gula darah [20].

Tingginya kadar HBA1c pada diabetes berjalan selaras dengan meningkatkan tingkat stres oksidatif. Proses glikasi (proses terikatnya gula dengan hemoglobin) diperumit dengan adanya logam transisi (seperti Cu⁺) menghasilkan ketoaldehida yang reaktif terhadap protein, hidrogen peroksida, dan beragam radikal bebas [14][31]. Suplementasi EKP dalam bentuk Pycnogenol memodulasi perubahan biokimia dan morfologi yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ) pada tikus serta melindungi sel beta pankreas. Dengan demikian, dalam mekanismenya menurunkan tingkat HBA1c, EKP berperan sebagai antioksidan yang mengikat radikal bebas dalam tubuh sehingga juga bersifat sebagai protektor pada sel. [20][16].

3.4.2 Sebagai agen antioksidan

Stres oksidatif adalah suatu ketidakseimbangan antara pembentukan prooksidan dan kemampuan sistem antioksidan tubuh untuk menurunkan atau menghilangkannya efek berbahayanya. Keadaan redoks ini mungkin terjadi mengakibatkan terganggunya sinyal redoks dan adanya kerusakan biomolekuler (Krus, 2019). Untuk mengetahui tingkat stres oksidatif pada tubuh, dilakukan evaluasi terhadap parameter stres oksidatif yakni: *catalase (CAT)*, *superoxide dismutase (SOD)*, *glutathione peroxidase (GPx)*, *glutathione reductase (GR)*, and *glutathione-S transferase (GST) enzyme activities* dan *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)*, *total glutathione (GSH)*, and *malondialdehyde (MDA)*.

Dalam menjaga keseimbangan radikal bebas, tubuh terdiri dari dua mekanisme, yakni sistem enzimatis, dan non-enzimatis. Sistem enzimatis meliputi CAT (enzim yang mengkatalisis H₂O₂), SOD (enzim yang mengkatalisis rekombinasi O₂ dan H₂O₂), GPx (menurunkan H₂O₂ dan peroksida organik). Selain ketiga enzim di atas, terdapat pula GR (berfungsi mereduksi glutation) dan GST (mengkatalisis reaksi konjugasi antara glutathione dengan komponen elektrofilik). Adapun komponen non enzimatis meliputi glutation, vitamin C, E, Zn dan antioksidan alami yang berasal dari makanan [32].

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, akumulasi radikal bebas pada pasien diabetes berpotensi tinggi. Pada penelitian Aydin [10] tikus yang telah diinduksi STZ mengalami penurunan yang signifikan pada enzim CAT, SOD, GPx dan peningkatan level GST dan GR. Hal tersebut selaras dengan penelitian Hosseini [25] yang menyatakan terjadi penurunan CAT, SOD, GPx dan GSH pada tikus diabetes. Penurunan enzim SOD kemungkinan disebabkan oleh

peningkatan aktivitas peroksidasi lipid serta meningkatnya produksi radikal bebas (23). Penelitian beberapa jurnal yang menyatakan level TBAR (*thiobarbituric acid reactive substances*) pada tikus diabetes juga meningkat signifikan setelah induksi STZ. TBAR merupakan salah satu cara untuk mengetahui tingkat peroksidasi lipid yang terjadi pada sel, jaringan serta cairan tubuh [20], [26]. Peroksidasi lipid terjadi akibat berkurangnya enzim SOD. Mekanisme turunnya produksi enzim-enzim ini pada pasien diabetes masih belum jelas. Pemberian terapi EKP memiliki dalam meningkatkan produksi dari enzim CAT, SOD, GPx dan GSH pada tikus [20] serta menurunkan kadar GR dan GST [10]. Sebagai antioksidan kuat, EKP (Pycnogenol) memiliki peran dalam menangkap serta mencegah terbentuknya radikal bebas.

3.4.3 Sebagai regulator enzim yang berkaitan dengan glukosa

Enzim α -glukosidase dan α -amilase memiliki peran dalam proses *intake* glukosa dalam darah. Enzim ini terdapat pada dinding usus halus dan aktif memecah karbohidrat menjadi glukosa. Sedangkan enzim α -amilase berfungsi dalam mengkatalisis zat pati menjadi oligosakarida yang lebih sederhana. Inhibitor dari enzim-enzim ini, seperti Acarbose dijadikan solusi pada pasien pengidap diabetes tipe 2 yang disertai obesitas dengan menghambat proses absorpsi glukosa sehingga kadar gula dalam darah tidak tinggi [21]. Studi dari beberapa literatur mengatakan bahwa EKP memiliki efek sebagai inhibitor terhadap enzim α -amilase [20] serta enzim α -glukosidase [28] [33] EKP (dalam bentuk Enzogenol) menghambat enzim α -amilase dengan IC₅₀ 3.98mg/mL dan α -glukosidase dengan IC 50 13.02 μ g/mL. Sedangkan EKP spesies *Pinus maritima* menghambat α -glukosidase dengan IC₅₀ 5.34 μ g/mL [21]. Selain EKP, ekstrak dari batang *Abies alba* juga memiliki potensi menginhibisi kedua enzim tersebut dengan nilai LC 50 pada enzim α -amilase dan α -glukosidase berturut-turut 3.3 mg/mL dan 2.1 mg/mL [28]. Tanaman pinus mengandung banyak senyawa oligomer yang dapat berikatan dengan enzim pada *binding site* tertentu sehingga akan menghambat enzim untuk berinteraksi dengan substratnya [21].

Hanya saja, pada salah satu penelitian menghasilkan data bahwa induksi tikus dengan STZ mengakibatkan turunnya kadar α -amilase apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol [15]. Penelitian Yadav terkait kasus-kasus diabetes mengatakan bahwa rendahnya enzim α -amilase cenderung terjadi pada pasien diabetes dengan kadar gula yang tidak terkontrol [34]. Dengan pemberian suplemen Pycnogenol, terjadi proses peningkatan kadar enzim α -amilase pada kelompok diabetes namun masih jauh dibawah kelompok kontrol. Pada kelompok normal, pemberian Pycnogenol tidak memberikan perubahan yang berarti [20]. Dengan demikian, maka EKP memiliki peran dalam mengembalikan kadar α -amilase seperti pada keadaan normal.

3.4.4 Regulasi metabolisme glukosa pada hati, jaringan adiposa dan otot

Selain memiliki efek sebagai inhibitor enzim yang berperan dalam absorpsi glukosa, EKP juga memiliki efek dalam meregulasi transpor glukosa. Dikutip dari penelitian Zein, Pycnogenol menurunkan ekspresi protein GLUT 2 dan SGLT 1 [33]. SGLT 1 merupakan transporter glukosa yang berperan dalam proses absorpsi glukosa. Sedangkan GLUT 2 adalah pengangkut utama glukosa yang terletak pada sel beta pankreas dan hati yang membawa glukosa dari hati menuju

peredaran darah. Pycnogenol bekerja pada jaringan adiposa 3T3-L1 dan diduga menarget transporter SGLT 1 dan mengaktivasi P13K. P13K/*akt* yakni merupakan salah satu *modulator signaling pathway* intraseluler yang berperan dalam meregulasi berbagai fungsi seluler, salah satunya yakni regulasi *uptake glukosa*. Ketika P13K teraktivasi, maka akan menghambat aktivitas dari transporter GLUT 2 [33], sehingga akan berefek pada penurunan kadar gula darah. Selain itu, aktivasi P13K juga akan meningkatkan ekspresi GLUT 4. GLUT 4 merupakan transporter glukosa yang membawa glukosa menuju jaringan otot dan hati, dengan demikian kadar gula dalam darah dapat menurun [29][6]. GLUT 4 bersifat insulin *dependent*, yang memiliki artian transporter GLUT-4 akan terbuka akibat adanya stimulasi insulin. Aktivasi P13K/*akt pathway* terjadi pada pemberian dosis Pycnogenol sebesar 100 dan 200 µg/mL secara *in vitro* dengan efektivitasnya secara berturut-turut ~60% dan ~87%[35][21].

Di samping mekanisme di atas, pemberian terapi Pycnogenol juga mampu meningkatkan simpanan glikogen di hati dengan memulihkan respons insulin yang tertunda pada tikus diabetes. Hal tersebut disebabkan oleh kemampuannya dalam menangkap radikal bebas. Tahapan ini menghambat proses oksidatif yang berhubungan dengan glikasi protein atau proses menempelnya glukosa pada hemoglobin sehingga glukosa dapat mengalami glikogenesis [14][20].

3.4.5 Regulasi sistem imun dan sebagai antiinflamasi

Dikarenakan tanaman merupakan salah satu penangkal radikal bebas yang kuat, maka tentu saja senyawa pada tanaman ini juga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Ekstrak kulit dari *Pinus pinaster* dalam bentuk Pycnogenol dan Flavangenol memiliki aktivitas dalam menghambat VCAM-1 dan TNF- α [6] [20] [36]. EKP kaya akan kandungan senyawa oligomer procyanidin dan proanthocyanidins yang merupakan senyawa utama dalam mekanisme antiinflamasi. VCAM-1, anggota *superfamily* protein imunoglobulin yang dianggap sebagai penanda inflamasi dan faktor risiko komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler diabetes. VCAM-1 menstimulasi sitokin sebagai tanda tingginya kadar glukosa. TNF- α merupakan salah satu faktor inflamasi yang terlibat dalam proses autoimunitas yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Selain itu, faktor ini menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel endotelial, dengan demikian juga meningkatkan risiko atherosclerosis. Nilai TNF- α selalu meningkat secara signifikan pada tikus yang diinduksi STZ [20]. Ekstrak kulit pinus pada penelitian Esfahlan berperan dalam menurunkan serum VCAM-1 pada tikus diabetes apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Turunnya angka VCAM-1 pada kelompok diabetes juga selaras dengan turunnya nilai TNF- α .

Pada beberapa negara di Asia seperti China, Jepang, dan Korea, tingkat konsumsi daun pinus sebagai tanaman obat cukup tinggi. Disana daun pinus kerap dijadikan teh atau fermentasi. Berdasarkan penelitian Chung Kuo, ekstrak daun *Pinus taiwanensis* Hayata memiliki aktivitas dalam menghambat SOD serta mentarget reseptor ghrelin melalui metode *molecular docking*. [37]. Lalu, penelitian Hui-Fang Chiu juga mengatakan ekstrak daun *Pinus morrisonicola* Hay. dalam bentuk fermentasinya memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan produksi NO dan Prostaglandin E2 serta NF- α , IL-1 β , dan IL-6. [38]. Adapun kandungan aktif pada ekstrak

meliputi flavonoid, polifenol, dan tanin terkondensasi. Tingginya kadar IL-6 dapat dijadikan sebagai prediktor independen terhadap penyakit diabetes tipe 2.

Selain itu, efek antiinflamasi juga dimiliki oleh minyak pinus, seperti minyak dari kayu tanaman *Pinus densiflora*. Minyak dari tanaman ini mengandung zat aktif monoterpen dan seskuiterpen baik dalam bentuk teroksigenasi atau hidrokarbon, dan senyawa individu utama adalah α -pinene (49,64%), β -pinene (11,87%), sabinene (12,97%), dan longifolene (10,51%). Longifolene memiliki aktivitas antiinflamasi terbesar dan mampu menghambat IL-4 dan IL-13. Kedua kemokin ini memiliki kaitan dengan diabetes. IL-4 yang bersifat mungtifungsional. Pada suatu studi dijelaskan bahwa IL-4 memiliki peran menjaga sel pankreas dari cedera sitotoksik. Selain itu, IL-4 juga berperan dalam meningkatkan lipolisis. Pada diabetes, lipolisis dapat meningkat drastis akibat resistensi insulin, sehingga terjadi peningkatan lemak darah termasuk kolesterol [39].

3.4.6 Sebagai agen hipolipidemik

Tanaman pinus tidak hanya menyimpan kebaikan untuk diabetes saja, namun juga mencegah peningkatan potensi CVD pada pasien diabetes. Proses metabolisme yang rendah akibat resistensi insulin pada penderita diabetes tipe 2 menimbulkan berbagai masalah kesehatan lain salah satunya adalah lemak yang tidak terkontrol. Berdasarkan penelitian Shimada pada tahun 2011, diperoleh hasil EKP (Flavangenol) memiliki efektivitas menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida [22]. Dilanjutkan pada penelitiannya tahun 2017, Flavangenol mampu meregulasi lemak dengan meningkatkan ekspresi PPAR α . PPAR- α adalah reseptor hormon inti yang terlibat dalam pengaturan metabolisme dan transportasi lipid, oksidasi FA, dan homeostasis glukosa. PPAR- α dapat dihubungkan dengan aktivitas lipolisis. Semakin tinggi ekspresi dari PPAR- α , maka akan meningkatkan aktivitas lipolisis, sehingga menurunkan ukuran jaringan adiposa dan memiliki luaran pada turunya berat badan [40].

3.4.7 Sebagai agen antihipertensi dan pelindung sel endotelium

Hipertensi merupakan salah satu gangguan kardiovaskular yang banyak diderita oleh masyarakat. Hipertensi didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana tekanan darah melebihi keadaan normal yakni 140 mmHg pada tekanan darah sistolik dan 90 mmHg pada tekanan darah diastolik [41]. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi hipertensi diantaranya elastisitas pembuluh darah, jumlah darah yang keluar melalui jantung, ritme jantung, viskositas darah dan masih banyak lagi. Pada pasien diabetes, hal yang terjadi adalah pembuluh darah kehilangan elastisitasnya; kadar glukosa yang tinggi dalam darah juga mengakibatkan terjadinya retensi garam di ginjal yang memicu hipertensi. EKP spesies *Pinus maritima* memiliki potensi dalam menurunkan tekanan darah sistolik serta meningkatkan laju alir darah [16]. EKP spesies *Pinus massoniana* juga memiliki efek antihipertensi dengan menurunkan angka tekanan darah sistolik dan diastolik. Efek menurunnya tekanan darah pada EKP dihubungkan dengan aktivasi dari nitrit oksida (NO). NO berperan sebagai vasodilator dengan menjaga elastisitas dari pembuluh darah. [7]. Namun pada jurnal lain dijelaskan pula nilai nitrit oksida pada pasien diabetes cenderung lebih tinggi di atas normal. Dengan pemberian Pycnogenol dengan dosis 10 mg/kg/hari secara

intraperitoneal mampu mengembalikan kadar NO hampir seperti pada kelompok kontrol [14]. Selain menjaga kadar NO, efektivitas antihipertensi pada tanaman pinus juga dengan melalui penghambatan aktivitas ACE [7] [5].

4. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tanaman pinus memiliki potensi sebagai terapi DM dan antihipertensi. Penelitian terkini menunjukkan bahwa bagian tanaman berupa kulit batang, serbuk kayu, daun, dan biji pinus memiliki berbagai komponen bahan aktif dengan jumlah penelitian terbanyak masih mengarah pada potensi kulit batang pinus. EKP kaya akan kandungan polifenol dengan kandungan utama procyanidin pada spesies *Pinus maritima* dan proanthocyanidin pada *Pinus radiata*. Kedua komponen tersebut berperan aktif dalam mekanisme antidiabetes dan antihipertensi. Sebagai antidiabetes, tanaman pinus memiliki aktivitas: inhibisi enzim yang berperan dalam absorpsi glukosa dalam tubuh; mengatur ekspresi gen pada protein transporter glukosa; serta sebagai antioksidan yang kuat. Efek antihipertensi pada EKP juga sebagian besar diperankan oleh kemampuan EKP dalam menangkal radikal bebas. Procyanidin menjaga keseimbangan kadar nitrit oksida di tubuh sehingga menjaga elastisitas dinding sel pembuluh darah. Sayangnya, penelitian terhadap bagian tanaman lainnya masih cenderung sedikit. Menyadari akan potensi yang tersimpan pada tanaman pinus, maka penelitian lebih lanjut perlu dilakukan, utamanya *human clinical trial* untuk mengklarifikasi efektivitas tanaman ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kesempatan dan berkat-Nya sehingga kami mampu menyelesaikan artikel *review* ini dengan tepat waktu. Tidak lupa kami juga mengucapkan terima kasih pada keluarga dan rekan-rekan yang telah memberikan bantuan dan dukungan demi rampungnya penulisan ini. Tentunya, artikel ini masih jauh dari kata sempurna, dengan demikian adanya masukan dan kritik dari pembaca akan sangat kami apresiasi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Pape Dysted *et al.*, *IDF Diabetes Atlas 10th edition*, 10TH EDITION. 2021. [Online]. Available: www.diabetesatlas.org
- [2] Tim Endokrinologi Indonesia, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia-2021*. Jakarta: PERKENI, 2021.
- [3] J. Totong and D. W. Ningsih, "Terapi Obat pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Komplikasi di Rumah Sakit," *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, vol. 19, no. 01, pp. 38–44, Mar. 2020, doi: 10.33221/jikes.v19i01.456.
- [4] T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, and U. H. Panton, "Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 17, no. 1. BioMed Central Ltd., Jun. 08, 2018. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.

- [5] J. He, "Bioactivity-Guided Fractionation of Pine Needle Reveals Catechin as an Anti-hypertension Agent via Inhibiting Angiotensin-Converting Enzyme," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-07748-x.
- [6] E. Navval-Esfahlan, M. Rafraf, S. Asghari, H. Imani, M. Asghari-Jafarabadi, and S. Karimi-Avval, "Effect of French maritime pine bark extract supplementation on metabolic status and serum vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria," *Complement Ther Med*, vol. 58, May 2021, doi: 10.1016/j.ctim.2021.102689.
- [7] J. J. A. Ferguson, C. Oldmeadow, D. Bentley, S. Eslick, and M. L. Garg, "Effect of a polyphenol-rich dietary supplement containing *Pinus massoniana* bark extract on blood pressure in healthy adults: A parallel, randomized placebo-controlled trial," *Complement Ther Med*, vol. 71, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.ctim.2022.102896.
- [8] O. El-Zein and S. I. Kreydiyyeh, "Pine bark extract inhibits glucose transport in enterocytes via mitogen-activated kinase and phosphoinositol 3-kinase," *Nutrition*, vol. 27, no. 6, pp. 707–712, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.nut.2010.07.001.
- [9] "In vitro α -Amylase Inhibitory Activity of the Essential Oils of *Pinus nigra* ARN: A Preliminary Assay," *Journal of Food Chemistry and Nanotechnology*, vol. 08, no. 01, 2022, doi: 10.17756/jfcn.2022-121.
- [10] S. Aydın *et al.*, "Preventive role of Pycnogenol® against the hyperglycemia-induced oxidative stress and DNA damage in diabetic rats," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 124, pp. 54–63, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.fct.2018.11.038.
- [11] R. R. Toledo, M. E. R. de C. Santos, and T. B. Schnaider, "Effect of Pycnogenol on the Healing of Venous Ulcers," *Ann Vasc Surg*, vol. 38, pp. 212–219, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.avsg.2016.04.014.
- [12] O. Yesil-Celiktas, M. Ganzera, I. Akgun, C. Sevimli, K. S. Korkmaza, and E. Bedira, "Determination of polyphenolic constituents and biological activities of bark extracts from different *Pinus* species," *J Sci Food Agric*, vol. 89, no. 8, pp. 1339–1345, Jun. 2009, doi: 10.1002/jsfa.3591.
- [13] M. R. Cesarone *et al.*, "Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol®: A prospective, controlled study," *Phytomedicine*, vol. 17, no. 11, pp. 835–839, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.phymed.2010.04.009.
- [14] K. Parveen, M. R. Khan, M. Mujeeb, and W. A. Siddiqui, "Protective effects of Pycnogenol® on hyperglycemia-induced oxidative damage in the liver of type 2 diabetic rats," *Chem Biol Interact*, vol. 186, no. 2, pp. 219–227, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.cbi.2010.04.023.
- [15] C. S. Bae, Y. Lee, and T. Ahn, "Therapeutic treatments for diabetes mellitus-induced liver injury by regulating oxidative stress and inflammation," *Applied Microscopy*, vol. 53, no. 1. Springer, Dec. 01, 2023. doi: 10.1186/s42649-023-00089-2.

- [16] E. Kralova, S. Jankyova, P. Mucaji, E. Gresakova, and T. Stankovicova, "Pycnogenol® and its fractions influence the function of isolated heart in rats with experimental diabetes mellitus," *Pathol Res Pract*, vol. 211, no. 2, pp. 156–161, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.prp.2014.11.011.
- [17] L. Segal, M. G. Penman, and Y. Piriou, "Evaluation of the systemic toxicity and mutagenicity of OLIGOPIN®, procyanidolic oligomers (OPC) extracted from French Maritime Pine Bark extract," *Toxicol Rep*, vol. 5, pp. 531–541, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.toxrep.2018.03.013.
- [18] M. A. E. Frevel, A. Pipingas, W. J. Grigsby, C. M. Frampton, and N. L. Gilchrist, "Production, composition and toxicology studies of Enzogenol® Pinus radiata bark extract," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 50, no. 12, pp. 4316–4324, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.fct.2012.08.051.
- [19] R. M. Valls *et al.*, "Effects of low molecular weight procyanidin rich extract from french maritime pine bark on cardiovascular disease risk factors in stage-1 hypertensive subjects: Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled intervention trial," *Phytomedicine*, vol. 23, no. 12, pp. 1451–1461, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.phymed.2016.08.007.
- [20] K. Parveen, T. Ishrat, S. Malik, M. A. Kausar, and W. A. Siddiqui, "Modulatory effects of Pycnogenol® in a rat model of insulin-dependent diabetes mellitus: Biochemical, histological, and immunohistochemical evidences," *Protoplasma*, vol. 250, no. 1, pp. 347–360, Feb. 2013, doi: 10.1007/s00709-012-0418-2.
- [21] W. X. J. Lim, C. S. Gammon, P. von Hurst, L. Chepulis, and R. A. Page, "The Inhibitory Effects of New Zealand Pine Bark (Enzogenol®) on α -Amylase, α -Glucosidase, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Enzymes," *Nutrients*, vol. 14, no. 8, Apr. 2022, doi: 10.3390/nu14081596.
- [22] T. Shimada *et al.*, "Flavangenol (pine bark extract) and its major component procyanidin B1 enhance fatty acid oxidation in fat-loaded models," *Eur J Pharmacol*, vol. 677, no. 1–3, pp. 147–153, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.034.
- [23] M. Aburada *et al.*, "Preventive effect of pine bark extract (Flavangenol) on metabolic disease in western diet-loaded tsumura suzuki obese diabetes mice," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, 2011, doi: 10.1093/ecam/nep231.
- [24] R. Liu, B. Fan, H. Cong, S. Ikuyama, H. Guan, and J. Gu, "Pycnogenol Reduces Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway-Mediated Atherosclerosis Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice," 2016. [Online]. Available: www.jcvc.org
- [25] S. A. Hosseini, M. Vali, M. H. Haghghi-Zade, A. Siahpoosh, and R. Malihi, "The effect of chilgoza pine nut (*Pinus gerardiana* wall.) on blood glucose and oxidative stress in diabetic rats," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, vol. 13, pp. 2399–2408, 2020, doi: 10.2147/DMSO.S250464.
- [26] P. Xiao, K. Zhang, Z. Tao, N. Liu, and B. Ge, "Cardioprotective effect of Pycnogenol in ischemic-reperfusion injury (IRI) in rats," *Cell Mol Biol*, pp. 49–53, 2017.

- [27] A. Sudjarwao, "The Potential Hypoglycemic Activity of *Pinus merkusii* Bark Ethanollic Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats," 2019. [Online]. Available: www.ijmsir.com
- [28] M. Lunder, I. Roškar, J. Hošek, and B. Štrukelj, "Silver Fir (*Abies alba*) Extracts Inhibit Enzymes Involved in Blood Glucose Management and Protect against Oxidative Stress in High Glucose Environment," *Plant Foods for Human Nutrition*, vol. 74, no. 1, pp. 47–53, Mar. 2019, doi: 10.1007/s11130-018-0698-6.
- [29] A. Maritim, B. A. Dene, R. A. Sanders, and J. B. Watkins, "Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats," *J Biochem Mol Toxicol*, vol. 17, no. 3, pp. 193–199, 2003, doi: 10.1002/jbt.10078.
- [30] J. Visser, P. J. Van Staden, P. Soma, A. V. Buys, and E. Pretorius, "The stabilizing effect of an oligomeric proanthocyanidin on red blood cell membrane structure of poorly controlled Type II diabetes," *Nutr Diabetes*, vol. 7, no. 5, May 2017, doi: 10.1038/nutd.2017.25.
- [31] J. V Hunt, R. T. Dean, and S. P. Wolffft, "Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing," 1988.
- [32] J. Kruk, H. Y. Aboul-Enein, A. Kładna, and J. E. Bowser, "Oxidative stress in biological systems and its relation with pathophysiological functions: the effect of physical activity on cellular redox homeostasis," *Free Radic Res*, vol. 53, no. 5, pp. 497–521, May 2019, doi: 10.1080/10715762.2019.1612059.
- [33] O. El-Zein and S. I. Kreydiyyeh, "Pine bark extract inhibits glucose transport in enterocytes via mitogen-activated kinase and phosphoinositol 3-kinase," *Nutrition*, vol. 27, no. 6, pp. 707–712, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.nut.2010.07.001.
- [34] R. Yadav, J. Prakash Bhartiya, S. Kumar Verma, and M. Kumar Nandkeoliar, "The evaluation of serum amylase in the patients of type 2 diabetes mellitus, with a possible correlation with the pancreatic functions," *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 7, no. 7, pp. 1291–1294, Jul. 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/6016.3120.
- [35] H. H. Lee, K. J. Kim, O. H. Lee, and B. Y. Lee, "Effect of pycnogenol® on glucose transport in mature 3T3-L1 adipocytes," *Phytotherapy Research*, vol. 24, no. 8, pp. 1242–1249, Aug. 2010, doi: 10.1002/ptr.3193.
- [36] C. M. Park *et al.*, "Anti-fibrotic effect of pycnogenol® in a polyhexamethylene guanidine-treated mouse model," *Respir Physiol Neurobiol*, vol. 296, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.resp.2021.103802.
- [37] P. C. Kuo *et al.*, "Anti-inflammatory principles from the needles of *pinus taiwanensis* hayata and in silico studies of their potential anti-aging effects," *Antioxidants*, vol. 10, no. 4, Apr. 2021, doi: 10.3390/antiox10040598.
- [38] H. F. Chiu, H. M. Wang, Y. C. Shen, K. Venkatakrishnan, and C. K. Wang, "Anti-inflammatory properties of fermented pine (*Pinus morrisonicola* Hay.) needle on

- lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW 264.7 macrophage cells,” *J Food Biochem*, vol. 43, no. 11, Nov. 2019, doi: 10.1111/jfbc.12994.
- [39] E. M. A. Tayrab, G. M. G. Mahmoud, H. M. Abdelrahim, S. M. Ahmed, and A. Elmakki, “Association of interleukin-4 polymorphism with diabetic retinopathy and neuropathy in a Sudanese population,” *Bull Natl Res Cent*, vol. 45, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s42269-021-00555-5.
- [40] H. Cong, W. Zhong, Y. Wang, S. Ikuyama, B. Fan, and J. Gu, “Pycnogenol® Induces Browning of White Adipose Tissue through the PKA Signaling Pathway in Apolipoprotein E-Deficient Mice,” *J Diabetes Res*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/9713259.
- [41] M. Brunstr€ *et al.*, “ESH Guidelines,” *J Hypertens*, vol. 41, pp. 0–000, 2023, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.