



EFEK POSITIF PEMBERIAN ASAM VANILAT TERHADAP DIABETES MELLITUS PADA STUDI *IN VITRO* DAN *IN VIVO*: LITERATURE REVIEW

Zulfa 'Aisya Birawa

Universitas Airlangga, Indonesia

Email: zulfa.aisya.birawa-2021@fkm.unair.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif kronis dengan prevalensi yang terus meningkat secara global, termasuk di Indonesia. Pengelolaan diabetes yang efektif membutuhkan intervensi farmakologis yang aman dan efektif, salah satunya melalui pemberian senyawa fitokimia seperti *asam vanilat* yang diketahui memiliki aktivitas antidiabetik, antiglikasi, dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji secara sistematis efek pemberian asam vanilat terhadap diabetes melitus berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo*. Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan menelusuri artikel dari database daring selama periode 2014–2024 berdasarkan kriteria inklusi tertentu. Sebanyak lima artikel eksperimental memenuhi kriteria dan dianalisis secara mendalam. Hasil kajian menunjukkan bahwa asam vanilat mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme perbaikan resistensi insulin, peningkatan sekresi insulin, penghambatan glikasi protein, serta perlindungan sel β pankreas dari stres oksidatif. Selain itu, senyawa ini memiliki potensi menurunkan peradangan dan akumulasi lemak hati yang merupakan faktor risiko diabetes. Studi ini menyimpulkan bahwa asam vanilat berpotensi sebagai agen terapeutik komplementer dalam pengelolaan diabetes melitus. Implikasi dari penelitian ini membuka peluang bagi studi eksperimental lebih lanjut, termasuk uji toksisitas, farmakokinetik, dan uji klinis pada manusia untuk menilai efektivitas dan keamanannya secara menyeluruh.

Kata kunci: *Vanillic Acid, Vanillic Acid Supplementation, Diabetes Mellitus*

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic degenerative disease with an increasing prevalence globally, including in Indonesia. Effective diabetes management requires safe and effective pharmacological interventions, one of which is through the administration of phytochemical compounds such as vanillic acid which are known to have antidiabetic, antiglycation, and antioxidant activities. This study aims to systematically examine the effect of vanillic acid administration on diabetes mellitus based on in vitro and in vivo studies. The method used is literature review by searching articles from online databases during the period 2014–2024 based on certain inclusion criteria. A total of five experimental articles met the criteria and were analyzed in depth. The results of the study showed that vanillic acid was able to reduce blood glucose levels through the mechanism of improving insulin resistance, increasing insulin secretion, inhibiting protein glycation, and protecting cells β pancreas from oxidative stress. In addition, this compound has the potential to lower inflammation and liver fat accumulation which is a risk factor for diabetes. The study concluded that vanillic acid has the

potential to be a complementary therapeutic agent in the management of diabetes mellitus. The implications of this study open up opportunities for further experimental studies, including toxicity, pharmacokinetic, and clinical trials in humans to assess its effectiveness and safety thoroughly.

Keywords: *Vanillic Acid, Vanillic Acid Supplementation, Diabetes Mellitus*

Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit metabolik yang merepresentasikan kadar glukosa darah meningkat secara tidak normal atau hiperglikemia. Seseorang dapat dikatakan mengalami hiperglikemia jika kadar glukosa darahnya di atas 180 mg/dL. Diabetes mellitus memiliki beberapa klasifikasi yang utamanya diperankan oleh diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 umumnya terjadi pada anak-anak atau remaja, sementara diabetes mellitus tipe 2 biasa terjadi pada individu dewasa atau lanjut usia, dan penyebab keduanya berkaitan dengan insulin, yaitu gangguan sekresi, gangguan kinerja, dan/atau keduanya (Sapra dan Bhandari, 2023).

Menurut World Health Organization (2019), diabetes juga dapat disebabkan akibat adanya gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh. Dalam jangka panjang, penyakit ini dapat menimbulkan efek merugikan, meliputi terjadinya komplikasi dan peningkatan risiko terhadap penyakit degeneratif lain, seperti penyakit kardiovaskular, obesitas, dan fatty liver (WHO, 2019).

Secara global, 1 dari 11 individu dewasa di dunia menderita diabetes mellitus dan 90% diantaranya merupakan diabetes mellitus tipe 2 (Sapra dan Bhandari, 2023). Kejadian diabetes mellitus dapat ditemukan pada setiap populasi masing-masing negara dengan pendapat rendah, menengah, ataupun tinggi. Peningkatan prevalensi diabetes mellitus lebih tinggi pada negara dengan penghasilan rendah (WHO, 2019). Data dari Riset Kesehatan Dasar Nasional (Riskesdas) tahun 2018 mengungkapkan bahwa prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada semua golongan usia di Indonesia sebesar 1,5% dengan kejadian diabetes melitus pada wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

Peningkatan prevalensi diabetes melitus dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko, seperti perubahan gaya hidup pada masyarakat. Perubahan gaya hidup tersebut meliputi pola makan yang tidak sehat serta aktivitas fisik yang kurang. Pola makan tinggi karbohidrat, sering konsumsi minuman manis, serta konsumsi junk food atau fast food dapat meningkatkan gula darah tubuh sehingga meningkatkan risiko kejadian diabetes melitus pada individu. Begitu pula pada faktor aktivitas fisik, keseharian individu yang hanya duduk selama berjam-jam dapat meningkatkan risiko diabetes melitus (Murtiningsih et al., 2021).

Pada dasarnya, penatalaksanaan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan mengubah pola hidup, pola makan, dan/atau intervensi secara farmakologis. Pengobatan menggunakan bahan kimia sintesis dikhawatirkan memberikan efek samping jangka panjang pada tubuh penderita. Disamping itu, perkembangan yang terus terjadi dalam dunia kesehatan memungkinkan penggunaan zat fitokimia dari tumbuhan dalam tatalaksana diabetes melitus dengan efek samping yang minimal (Budianto et al., 2022).

Fitokimia, termasuk senyawa fenolat yang terdiri dari asam vanilat, diketahui memiliki potensi dalam meringankan diabetes melitus beserta sindromnya (Chang et al., 2015).

Asam vanilat merupakan molekul fenolik yang teroksidasi dari vanilin, umumnya digunakan sebagai zat pengawet, penyedap, dan bahan tambahan pangan pada makanan. Asam vanilat diketahui memiliki beberapa efek farmakologis, termasuk antidiabetik. Secara alami, asam vanilat terkandung pada sereal, seperti biji-bijian, rempah, teh hijau, dan buah (Sharma et al., 2020). Berbagai penelitian eksperimental membuktikan bahwa asam vanilat memiliki efek positif terhadap diabetes mellitus yang akan diulas dalam studi literatur ini.

Berdasarkan latar belakang tersebut, tujuan dari penulisan studi literatur ini adalah untuk mengetahui pengaruh atau efek positif dari pemberian intervensi asam vanilat terhadap diabetes mellitus dengan dosis suplementasi yang bervariasi. Penelitian ini menyajikan kontribusi baru dengan melakukan tinjauan komprehensif terhadap efek pemberian *asam vanilat* sebagai intervensi pada diabetes melitus dengan mengkaji secara sistematis baik studi *in vitro* maupun *in vivo* dari sepuluh tahun terakhir. Berbeda dari penelitian Chang et al. (2015), Alhadid et al. (2022), dan Ji et al. (2020) yang hanya meneliti efek asam vanilat dalam satu pendekatan eksperimental tertentu, studi ini mengintegrasikan berbagai hasil untuk mengungkap kesamaan mekanisme farmakologis, mencakup aktivitas antidiabetik, antiglikasi, dan antioksidan, serta menyoroti variasi dosis dan durasi pemberian. Dengan demikian, penelitian ini memberikan perspektif menyeluruh dan terkini terhadap potensi asam vanilat dalam penatalaksanaan diabetes melitus yang sebelumnya belum dibahas secara terintegrasi dalam studi literatur terdahulu.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode literature review, yaitu sebuah teknik pendekatan sistematis untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mengkaji kembali literatur yang telah dipublikasikan dengan fokus topik tertentu sehingga memperoleh kesimpulan yang bermakna (Hadi dan Afandi, 2021). Pengumpulan data primer menggunakan database online Google Scholar dengan kata kunci yang berkaitan dengan topik penelitian. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel penelitian ini adalah "Vanillic Acid" atau "Supplementation Vanillic Acid", dan Diabetes Mellitus. Artikel penelitian yang dikumpulkan dipublikasikan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir, yaitu 2014 hingga 2024.

Artikel yang diikutsertakan dalam penelitian literature review ini harus memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi tersebut, meliputi: (1) penelitian berupa studi eksperimental *in vitro* dan/atau *in vivo*, (2) artikel penelitian menyajikan dosis pemberian asam vanilat yang diberikan, (3) bukan merupakan intervensi campuran, (4) artikel penelitian berbahasa Inggris dengan akses full text, dan (5) bukan merupakan disertasi, skripsi, atau tesis yang tidak dipublikasikan dalam jurnal ilmiah. Setelah melakukan pencarian, ditemukan 5 artikel penelitian sejenis yang sesuai dengan kriteria.

Hasil dan Pembahasan

Setelah melakukan pencarian dan seleksi, terpilih 5 artikel penelitian sejenis dengan studi desain eksperimental yang akan diikutsertakan dalam penelitian studi

literatur ini. Rincian artikel terpilih disajikan dalam Tabel 1 dan Tabel 2 yang menyertakan desain penelitian, metode, dosis asam vanilat, durasi intervensi, dan hasil penelitian. Berdasarkan Tabel 1 dan Tabel 2, diketahui seluruh artikel penelitian terpilih menggunakan desain eksperimental secara in vitro, in vivo, atau keduanya. Artikel penelitian yang digunakan meneliti tentang efek positif dari pemberian suplementasi asam vanilat terhadap kondisi diabetes melitus.

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolisme kompleks dengan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia). Hiperglikemia dapat disebabkan akibat adanya gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, dan/atau keduanya. Hiperglikemia dapat menyebabkan disfungsi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang berbahaya bagi tubuh penderita karena dapat menyebabkan komplikasi penyakit lainnya (Banday et al., 2020).

Asam fenolik, seperti asam vanilat, dikenal memiliki banyak manfaat farmakologis, seperti antioksidan, antidiabetik, antiobesitas, dan antihiperlipidemia. Asam vanilat dihasilkan dari bahan-bahan alami yang berasal dari tumbuhan sehingga penggunaannya tidak memiliki efek samping yang berat. Aktivitas antidiabetik pada asam vanilat dijelaskan dalam beberapa mekanisme yang dimediasi oleh struktur kimia dan sifatnya dalam menurunkan risiko resistensi insulin dan menurunkan glukosa darah (Kaur et al., 2023).

Asam Vanilat sebagai Antidiabetik pada Penelitian In Vitro

Hasil dari studi literatur untuk mengkaji artikel penelitian dengan desain eksperimental in vitro, diketahui pemberian dosis asam vanilat untuk diuji berada pada rentang 12,5-100 μM dengan metode penelitian yang bervariasi. Ketiga penelitian yang diulas menunjukkan adanya efek positif dari pemberian asam vanilat terhadap diabetes melitus dengan berbagai mekanisme. Jika didasarkan pada hasil studi literatur, mekanisme tersebut meliputi pengurangan resistensi insulin, pengurangan glikasi BSA, dan melindungi sel β dari stres oksidatif sehingga dapat memproduksi insulin dengan baik.

Efek Pemberian Asam Vanilat terhadap Diabetes Mellitus pada Studi In Vitro

Studi in vitro oleh Chang et al. (2015) menggunakan sel hepatosit FL83B dari janin tikus yang diinduksi resistensi insulin dengan TNF- α menunjukkan bahwa asam vanilat pada konsentrasi 12,5 μM memiliki potensi tertinggi dalam mengurangi resistensi insulin, dengan tingkat perbaikan sebesar 13,66%, dibandingkan dengan asam fenolik lain. Hal ini menunjukkan potensi hipoinsulinemik dari asam vanilat.

Penelitian lain oleh Alhadid et al. (2022) mengevaluasi aktivitas antiglikasi dari asam vanilat menggunakan campuran reaksi BSA, natrium azida, dan larutan glukosa. Hasil menunjukkan bahwa pada konsentrasi 50–100 μM , asam vanilat mampu secara

signifikan menghambat glikasi BSA ($P < 0,001$), menegaskan bahwa senyawa ini memiliki sifat antiglikasi melalui mekanisme yang kompleks.

Selanjutnya, Naganna et al. (2023) menguji efek protektif asam vanilat terhadap stres oksidatif pada sel β pankreas tikus (BRIN-BD11). Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian asam vanilat pada dosis 50 dan 100 μM selama satu jam dapat melindungi sel dari kematian akibat stres oksidatif, meningkatkan sekresi insulin hingga 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan sel yang tidak diberi perlakuan, bahkan mendekati kadar pada kondisi normal.

Efek Pemberian Asam Vanilat terhadap Diabetes Mellitus pada Studi In Vivo

Chang et al. (2015) melakukan penelitian in vivo pada tikus Sprague-Dawley jantan yang dibagi menjadi empat kelompok, termasuk kelompok yang menerima asam vanilat (30 mg/kgBB per hari) selama 16 minggu. Hasil menunjukkan bahwa asam vanilat mampu mengurangi resistensi insulin melalui penurunan regulasi protein sinyal insulin hati, pengurangan peradangan kronis, dan penurunan akumulasi NEFA.

Studi lanjutan oleh Alhadid et al. (2022) melibatkan 59 tikus dengan berbagai dosis asam vanilat (1,5, 4,5, dan 15 mg/kg/hari). Ditemukan bahwa pemberian asam vanilat menurunkan reaktivitas terhadap AGEs pada jaringan ginjal dan kulit ekor, meskipun terdapat variasi reaksi berdasarkan dosis yang diberikan. Reaksi yang lebih rendah tercatat pada kelompok dosis tertinggi.

Penelitian oleh Ji et al. (2020) pada tikus wistar albino menunjukkan bahwa pemberian asam vanilat secara oral dengan dosis 25 dan 50 mg/kgBB selama 6 minggu secara signifikan meningkatkan kadar insulin, menurunkan glukosa darah, dan menurunkan HbA1c. Efek tersebut mendekati capaian tikus yang diberi glibenklamid.

Terakhir, Vinothiya dan Ashoka (2017) menyatakan bahwa pemberian asam vanilat pada dosis 50 mg/kgBB selama 8 minggu pada tikus dengan diabetes hipertensi menurunkan kadar glukosa plasma hingga mendekati normal, meskipun kadar insulin tetap rendah pasca-hiperinsulinemia.

Penelitian in vitro yang dilakukan pada bovine serum albumin (BSA) terglykasi glukosa menunjukkan bahwa asam vanilat memiliki sifat antiglikasi, didukung oleh aktivitas biologis yang dimiliki oleh asam vanilat yang mungkin dimediasi, atau tidak, oleh chemical features. Chemical features tersebut meliputi keasaman, nukleofilisitas, lipofilisitas, dan gugus fenolik. Keasaman berperan untuk berdisosiasi pada pH fisiologis untuk menghasilkan muatan negatif pada atom oksigen dalam gugus karboksil dan membuat kompleks dengan ion kationik logam transisi, sehingga dapat menghambat reaksi glikasi. Begitu juga dengan nukleofilisitas yang berperan untuk menangkap reactive carbonyl species (RCS) sehingga membentuk hemiasetal, bukan senyawa terglykasi. Disamping itu, lipofilisitas memberikan efek yang besar dengan permeasi senyawa yang diinginkan ke sitosol melalui membran sel. Lebih lanjut, gugus fenol yang dimiliki asam vanilat memberikan aktivitas antioksidan. Berdasarkan hal tersebut,

diketahui asam vanilat memiliki sifat antiglikasi dengan berbagai mekanisme spesifik yang bervariasi sesuai dengan kondisi lingkungan disekitarnya (Alhadid et al., 2022).

Penelitian eksperimental lainnya yang dilakukan oleh Naganna et al., (2023) menemukan bahwa asam vanilat dapat melindungi sel β pankreas (penghasil insulin) dari serangan stres oksidatif yang disebabkan oleh H_2O_2 . Pada dasarnya, enzim antioksidan dan ekspresi Nrf-2 yang dimiliki oleh sel β pankreas memiliki aktivitas yang rendah sehingga berisiko tinggi mengalami kerusakan akibat stres oksidatif. Pemberian asam vanilat dapat meningkatkan translokasi Nrf-2 ke sitoplasma dan meningkatkan sekresi enzim antioksidan. Berdasarkan mekanisme tersebut, enzim antioksidan dalam jaringan atau sel akan aktif dan melindungi sel β pankreas dengan baik. Insulin akan diproduksi dengan baik jika sel β pankreas tidak mengalami kerusakan, hal tersebut akhirnya dapat mengurangi kadar glukosa dalam darah secara efektif (Naganna et al., 2023).

Asam Vanilat sebagai Antidiabetik pada Penelitian In Vivo

Hasil dari studi literatur untuk mengkaji artikel penelitian dengan desain eksperimental in vivo disajikan dalam Tabel 2. Berdasarkan tabel 2, diketahui pemberian dosis asam vanilat untuk suplementasi pada tikus bervariasi, antara 1.5-50 mg/kg BB per hari dengan durasi pemberian yang bervariasi. Empat penelitian yang diulas menunjukkan adanya efek positif dari pemberian asam vanilat terhadap diabetes melitus dengan berbagai mekanisme antidiabetic.

Pemberian suplementasi asam vanilat selama 4 minggu dengan dosis 30 mg/kg BB dapat mengurangi risiko terjadinya resistensi insulin melalui tiga mekanisme, yaitu penurunan regulasi protein yang berkaitan dengan sinyal insulin hati sehingga sinyal insulin dapat kembali normal dan mengurangi resistensi insulin pada tikus HFD. Mekanisme selanjutnya berkaitan dengan peradangan dan inflamasi akibat obesitas (HFD). Regulasi COX-2 (enzim pada respon inflamasi) dan MCP-1 (sitokin inflamasi) menurun setelah tikus HFD diberikan suplementasi asam vanilat. Hal tersebut berpengaruh pada penurunan tingkat peradangan kronis pada tikus HFD sehingga potensi terjadinya resistensi insulin dapat berkurang. Selain itu, peningkatan sintesis lipid hati dan jaringan adiposa diketahui dapat menyebabkan resistensi insulin. Pemberian asam vanilat terbukti menurunkan risiko resistensi insulin dengan mengurangi akumulasi non-esterified free fatty acid (NEFA) hati melalui peningkatan fosforilasi Acetyl CoA carboxylase (ACC) protein expression pada hati tikus sehingga menurunkan sintesis lipid hati dan jaringan (Chang et al., 2015).

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Alhadid et al (2022) pada tikus Sprague - Dawley menjelaskan bahwa mengurangi reaktivitas positif terhadap advanced glycation end-products (AGEs) dalam dosis tertentu yang dilihat dari ginjal dan kulit ekor tanpa tulang tikus setelah diberikan suplementasi. Asam vanilat tidak menunjukkan efek

pada kadar fruktosamin dan HbA1c yang juga diuji pada penelitian ini. Perbedaan aktivitas asam vanilat yang ditemukan ini dikaitkan dengan distribusi asam vanilat antar jaringan yang berbeda (Alhadid et al., 2022).

Ji et al., (2020) menemukan hal serupa dimana tikus diabetes yang diberikan suplementasi asam vanilat secara oral terbukti meningkatkan sekresi insulin dengan menormalkan islets sel β langerhans. Kadar hormon insulin normal akan menurunkan tingkat glukosa darah dan HbA1c. Dijelaskan bahwa efek positif tersebut dipengaruhi oleh aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh asam vanilat sehingga mengurangi stres oksidatif yang terjadi dalam masalah diabetes melitus (Ji et al., 2020).

Kesimpulan

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, diketahui bahwa asam vanilat memiliki pengaruh positif terhadap kondisi diabetes melitus melalui aktivitas antidiabetik, antiglikasi, dan antioksidan, dengan mekanisme menurunkan kadar glukosa darah melalui perbaikan resistensi insulin atau peningkatan sekresi insulin. Temuan ini sejalan dengan berbagai penelitian sebelumnya yang mengevaluasi efek farmakologis asam vanilat dalam intervensi diabetes. Untuk memperkuat bukti tersebut, penelitian lanjutan secara eksperimental, baik in vivo maupun in vitro, sangat disarankan guna mengkaji efektivitas, mekanisme molekuler, serta keamanan asam vanilat melalui uji toksisitas dan studi farmakokinetik. Selanjutnya, uji klinis pada manusia perlu dilakukan sebagai langkah penting untuk menilai efektivitas dan keamanan jangka panjangnya sebagai terapi komplementer dalam pengelolaan diabetes melitus.

Daftar Pustaka

- Alhadid, A., Bustanji, Y., Harb, A., Al-Hiari, Y., & Abdalla, S. (2022). Vanillic acid inhibited the induced glycation using in vitro and in vivo models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(4), 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Budianto, R. E., Linawati, N. M., Arijana, I. G. K. N., Wahyuniari, I. A. I., & Wiryawan, I. G. N. S. (2022). Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus: Potential of Phytochemical Compounds in Plants in Lowering Blood Glucose Levels in Diabetes. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(5), 548-556.
- Chang, W. C., Wu, J. S. B., Chen, C. W., Kuo, P. L., Chien, H. M., Wang, Y. T., & Shen, S. C. (2015). Protective effect of vanillic acid against hyperinsulinemia, hyperglycemia and hyperlipidemia via alleviating hepatic insulin resistance and

- inflammation in high-fat diet (HFD)-fed rats. *Nutrients*, 7(12), 9946-9959.
- Hadi, N. F., & Afandi, N. K. (2021). Literature Review is A Part of Research. *Sulawesi Tenggara Educational Journal*, 1(3), 64-71.
- Ji, G., Sun, R., Hu, H., Xu, F., Yu, X., Veeraraghavan, V. P., ... & Chi, X. (2020). Vanillic acid ameliorates hyperglycemia-induced oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of King Saud University-Science*, 32(7), 2905-2911.
- Naganna, C. M., Prasad, K. Y., Mahendra, V. P., Ganesan, P., & Kumar, R. (2023). Vanillic acid potentiates insulin secretion and prevents pancreatic β -cells cytotoxicity under H₂O₂-induced oxidative stress. *Molecular Biology Reports*, 50(2), 1311-1320.
- Kaur, J., Gulati, M., Pandey, N. K., Khatik, G. L., Sudhakar, S., Alotaibi, F., ... & Singh, S. K. (2023). Antidiabetic evaluation of vanillic acid-glyburide loaded polymeric micelles in high fat diet and streptozotocin induced diabetic rats.
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018.
- Singh, B., Kumar, A., Singh, H., Kaur, S., Arora, S., & Singh, B. (2022). Protective effect of vanillic acid against diabetes and diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and upregulation of NF- κ B, TNF- α and COX-2 proteins in rats. *Phytotherapy research : PTR*, 36(3), 1338–1352. <https://doi.org/10.1002/ptr.7392>
- Sapra A, Bhandari P. Diabetes. [Diperbarui 2023 21 Juni]. Di: StatPearls [Internet]. Pulau Harta Karun (FL): Penerbitan StatPearls; 2024 Januari-. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Sharma, N., Tiwari, N., Vyas, M., Khurana, N., Muthuraman, A., & Utreja, P. (2020). An overview of therapeutic effects of vanillic acid. *Plant Arch*, 20(2), 3053-3059.
- Vinothiya, K., & Ashokkumar, N. (2017). Modulatory effect of vanillic acid on antioxidant status in high fat diet-induced changes in diabetic hypertensive rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 640-652.
- World Health Organization. (2019). Classification of Diabetes Mellitus 2019. Geneva: World Health Organization. 1–40.