

Studi Literatur Uji Aktivitas Antidiabetes beberapa Tanaman *Famili Asteraceae Secara in Vivo*

Zah'wa Nilam Sanrika*, Ratu Choesrina, Siti Hazar

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

* zahwans1025@gmail.com, choesrina1@gmail.com, sitihazar1009@gmail.com

Abstract. Diabetes mellitus is a chronic disease that occurs when there is an increase in blood glucose level due to the body's inability to convert glucose into energy and endocrine disorders characterized by abnormalities in protein, lipid and carbohydrate metabolism. One of alternatives from natural ingredients that has the potential as an antidiabetic including Vernonia amygdalina Delile leaf (south african or bitter leaf), Tithonia diversifolia (Hemsl) leaf (flower moon leaf or insulin), Chromolaena odorata (L.) leaf (kiryuh leaf), Ageratum conyzoides (L.) L (babandotan) and Artemisia absinthium L (Wormwood) leaves. The active compound suspected to have antidiabetic potential in Vernonia amygdalina Delile leaves are phytol, in Tithonia diversifolia leaves are luteolin-7-O-glucuronide, trigonelline and kaempferol, in Chromolaena odorata leaves is patchoulene, Ageratum conyzoides leaves are β -sitosterol and stigmaterol, meanwhile the leaves of Artemisia absinthium are thujone and camphene. This study was conducted to determine the antidiabetic activity of five plants in the Asteraceae family and the content of active compounds that have antidiabetic activity. The research method used is literature studies from various relevant libraries, both national and international journals published in the last 10 years.

Keywords: *Family Asteraceae, Antidiabetic, Phytochemical.*

Abstrak. Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang terjadi ketika adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah diakibatkan ketidakmampuan tubuh mengubah glukosa menjadi energi serta gangguan endokrin yang ditandai dengan kelainan metabolisme protein, lipid dan karbohidrat. Salah satu alternatif dari bahan alam yang berpotensi sebagai antidiabetes diantaranya yaitu daun Vernonia amygdalina Delile (daun afrika selatan atau pahit), daun Tithonia diversifolia (Hemsl) (daun kembang bulan atau insulin), daun Chromolaena odorata (L.) (daun kiriyuh), Ageratum conyzoides (L.) L (babandotan) dan daun Artemisia absinthium L (Wormwood). Senyawa aktif yang diduga berpotensi sebagai antidiabetes pada daun Vernonia amygdalina Delile yaitu phytol, pada daun Tithonia diversifolia yaitu luteolin-7-O-glucuronide, trigonelline dan kaempferol, pada daun Chromolaena odorata yaitu patchoulene, daun Ageratum conyzoides yaitu β -sitosterol dan stigmaterol, sedangkan pada daun Artemisia absinthium yaitu thujone dan camphene. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dari lima tanaman pada famili Asteraceae dan kandungan senyawa aktif yang memiliki aktivitas antidiabetes. Metode penelitian yang digunakan berupa studi literatur dari berbagai Pustaka yang relevan baik jurnal Nasional maupun Internasional terbitan 10 tahun terakhir.

Kata Kunci: *Famili Asteraceae, Antidiabetes, Fitokimia.*

A. Pendahuluan

DM merupakan salah satu penyakit global yang paling cepat pertumbuhannya pada abad ke-21, diperkirakan terdapat 463 juta orang menderita DM. Apabila diproyeksikan jumlah ini pada tahun 2030 dapat mencapai 578 juta dan tahun 2045 mencapai 700 juta. Jika tidak ada aksi yang dilakukan angka DM di dunia akan terus meningkat, sehingga pada abad ke-21 ini DM masih menjadi tantangan terbesar di dunia kesehatan (Internasional Diabetes Federation, 2015).

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang terjadi ketika adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah, diakibatkan ketidakmampuan tubuh mengubah glukosa menjadi energi serta gangguan endokrin yang ditandai dengan kelainan metabolisme protein, lipid dan karbohidrat (Rachmatiah et al., 2018). Tidak hanya terjadi hiperglikemia, DM juga dapat menyebabkan banyak komplikasi seperti mikrovaskuler, makrovaskuler, neuropati dan kematian. DM diklasifikasi berdasarkan gejala klinis yaitu ada DM tipe 1 Insulin-Dependent Diabetes (IDDM) dan DM tipe 2 Non-Insulin Dependent Diabetes (NIDDM). DM tipe 2 merupakan salah satu jenis paling banyak ditemukan lebih dari 90-95% (Margaret, 2016). Terapi DM yang tersedia saat ini difokuskan untuk menurunkan kadar glukosa darah ke tingkat normal dengan menggunakan insulin dan berbagai agen antidiabetik oral seperti sulfonilurea, biguanida, penghambat α -glukosidase, dan glinida, yang digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi (Jung et al, 2006).

Beberapa tahun ini pengobatan DM menggunakan tanaman obat mengalami peningkatan di seluruh dunia. Sejarah menunjukkan bahwa secara turun-temurun tanaman obat telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat alternatif dalam penyembuhan dan pengendalian DM. Berdasarkan berbagai penelitian tanaman obat yang memiliki efek hipoglikemi dapat digunakan untuk terapi DM, karena terdapat agen antidiabetes yang bersifat obat dan memiliki aktivitas antidiabetes seperti alkaloid, fenolat, terpenoid, flavonoid, saponin, glikosida, xanton dan polisakarida (Singh et al, 2014).

Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes. Maka diperlukan pendekatan etnofarmasi dalam menentukan jenis tumbuhan yang berpotensi tinggi sebagai pengobatan DM, berdasarkan pengetahuan empiris di masyarakat pada daerah-daerah tertentu. Pada suatu penelitian, Indonesia memiliki 132 spesies dari 53 famili yang dilaporkan dapat mengobati DM (Hartanti et al, 2020). Sejak jaman dahulu Asteraceae memiliki peran penting dalam pengobatan tradisional di berbagai belahan dunia. Sehingga famili ini banyak menarik perhatian dalam penelitian etnofarmakologi berdasarkan fitokimia yang berkaitan dalam penggunaan medis (Peng et al, 2017).

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya yang telah dilakukan terdapat beberapa tanaman Indonesia dari Famili Asteraceae yang memiliki aktivitas antidiabetes seperti *Vernonia amygdalina* Delile (daun Afrika Selatan), *Tithonia diversifolia* (Hemsl) (daun kembang bulan), *Chromolaena odorata* (L.) (daun kiriyuh), *Ageratum conyzoides* (L.) L (babandotan) dan *Artemisia absinthium* L. (wormwood). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan kajian mengenai bagaimana aktivitas antidiabetes dari beberapa tanaman famili Asteraceae dan senyawa aktif yang terkandung didalamnya. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dari beberapa tanaman famili Asteraceae dan senyawa aktif yang terkandungnya.

B. Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penyusunan tugas akhir ini berupa kajian pustaka yang dilakukan secara Sistematis Literature Review (SLR) melalui beberapa tahap seperti pencarian dan pemilihan literatur, review literature, penyusunan, pembahasan dan kesimpulan. Pengumpulan data yang terkait menggunakan database dari web penyedia jurnal yang dipublikasi 10 tahun terakhir berupa Springer, Sinta, Wiley, NCBI dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literature tersebut yaitu “Antidiabetic” OR “Antihyperglycemic” AND “Asteraceae” AND “Chemical Composition” OR “Phytochemical” Teknik pencarian literatur menggunakan kombinasi keyword dengan operator boolean “OR”

atau “AND”.

Kriteria inklusi jurnal yang diterima meliputi jurnal yang sudah terpublikasi dari tahun 2012-2022 dalam bahasa Inggris maupun Indonesia, artikel ilmiah dan jurnal penelitian yang membahas terkait antidiabetes dari famili Asteraceae, senyawa aktif yang terkandung dan mekanismenya sebagai antidiabetes. Hasil penelusuran disusun dan dirangkum sesuai ketentuan dalam penyusunan studi literatur.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Aktivitas Antidiabetes Famili Asteraceae Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah

Pada penelitian aktivitas antidiabetes, potensi beberapa tanaman famili Asteraceae dilakukan pada hewan percobaan. Aktivitas antidiabetes tanaman suku Asteraceae dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Beberapa Tanaman Famili Asteraceae yang Memiliki Akitivitas Antidiabetes Berdasarkan Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah

Tumbuhan	Metode induksi	Induktor	Penurunan kadar glukosa darah (%)	Dosis Efektif	Obat Pembanding	Hewan Uji	Pustaka
Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Delile (Daun Afrika Selatan)	Streptozotocin	ekstrak air	75,76	500 mg/kgBB (selama 28 hari)	Metformin	Tikus Wistar	Tekou et al., 2018
	Aloksan	ekstrak air	51	300 mg/kgBB (selama 14 hari)	Glibenklamid	Tikus Albino	Momoh et al., 2014
	Aloksan	ekstrak etanol	71,34	100 mg/kgBB (selama 22 hari)	Glibenklamid	Tikus Putih (Rattus Norvegicus)	Lisou et al., 2019
	Streptozotocin	ekstrak metanol	67,5	300 mg/kgBB (selama 7 hari)	Metformin	Tikus Albino Wistar	Ajayi et al., 2021
	Streptozotocin	fraksi metanol	77,61	100% (selama 28 hari)	Insulin	Tikus Albino Wistar	Ugoanyanwu et al., 2015
	Aloksan	infusa	37,6	15% (selama 30 hari)	Glibenklamid	Tikus Wistar (Rattus Norvegicus)	Dewajanti et al., 2018
Daun <i>Tithonia diversifolia</i> Hemsl (Daun Kembang Bulan)	Aloksan	ekstrak metanol	49,76	250 mg/kgBB (selama 7 hari)		Tikus Wistar Putih (Rattus Norvegicus)	Fitriyanti et al., 2020
	Aloksan	ekstrak etanol	81,87	600 mg/kgBB (selama 16 hari)	Metformin	Tikus Sprague Dawley	Yazid et al., 2021
	Aloksan	infusa	51,71	750 mg/kgBB (selama 7 hari)	Metformin	Tikus Putih Galur Wistar	Prasetyo et al., 2016
	Aloksan	ekstrak air	82,3	400 mg/kgBB (selama 21 hari)	Glibenklamid	Tikus Wistar	Okunle et al., 2014
	Streptozotocin	ekstrak etanol	62,38	400 mg/kgBB (selama 35 hari)	Glibenklamid	Tikus Wistar (Rattus Norvegicus)	Yusuf et al., 2020
Daun <i>Chromolaena odorata</i> L. (Daun Kiriuh)	Aloksan	ekstrak etanol	67,03	300 mg/kgBB (selama 21 hari)	Glibenklamid	Tikus Wistar	Abdullahi et al., 2020
	Sukrosa	ekstrak etanol	58,49	225 mg/kgBB (selama 22 hari)	Glibenklamid	Tikus Wistar (Rattus Norvegicus)	Wunu, 2019
	Aloksan	ekstrak etanol	78,4	125 mg/kgBB (selama 28 hari)	Glibenklamid	Mencit Swiss Webster	Marianne et al., 2014
	Aloksan	ekstrak metanol	73,27	400 mg/kgBB (selama 28 hari)		Tikus albino	Adedapo et al., 2016
	Aloksan	ekstrak air	71,36	250 mg/kgBB (selama 10 hari)	Glibenklamid	Tikus putih	Agustikawati et al., 2021
	Streptozotocin	ekstrak metanol	38,71	100 mg/kgBB (selama 14 hari)	Glibenklamid	Tikus Wistar Albino	Atawodi et al., 2017
Daun <i>Ageratum conyzoides</i> (L.) (Bahandotan)	Streptozotocin	ekstrak air	62,77	800 mg/kgBB (selama 14 hari)	Metformin	Tikus Albino	Agbafor et al., 2015
Daun <i>Artemisia absinthium</i> L. (Wormwood)	Aloksan	ekstrak etanol	7,65	500 mg/kgBB (selama 10 hari)	Glibenklamid	Tikus Albino (Strain Wister)	Dardika et al., 2014
	Streptozotocin	ekstrak metanol	73,41	500 mg/kgBB (selama 60 hari)	Metformin	Tikus Albino Wistar	Goud et al., 2022

Tanaman dari famili Asteraceae yang memiliki aktivitas antidiabetes diantaranya daun *Vernonia amygdalina* Delile (daun Afrika Selatan), daun *Tithonia diversifolia* (Hemsl) (daun kembang bulan), daun *Chromolaena odorata* (L.) (daun kiriuh), daun *Ageratum conyzoides* (L.) L (babandotan) dan daun *Artemisia absinthium* L (wormwood). Hal ini ditunjukkan dari penurunan kadar glukosa darah setelah diinduksi oleh beberapa induktor diantaranya streptozotocin, aloksan sukrosa.

Senyawa Antidiabetes Pada Beberapa Tanaman Famili Asteraceae

Golongan senyawa yang memiliki aktivitas antidiabetes pada tanaman tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Golongan Senyawa yang Terkandung pada Beberapa Tanaman Famili Asteraceae

Tanaman	Golongan Senyawa	Pustaka
Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Delile (Daun Afrika Selatan)	fenolik, alkaloid, saponin, flavonoid, fenolat, tanin, cardiac glycosida, steroid, terpenoid, fenol, glikosida, fitosterol, polifenol, saponin	Tekou <i>et al</i> , 2018
		Momoh <i>et al</i> , 2014
		Liwu <i>et al</i> , 2019
		Ajayi <i>et al</i> , 2021
		Ugoanyanwu <i>et al</i> , 2015
Daun <i>Tithonia diversifolia</i> Hems!l (Daun Kembang Bulan)	flavonoid, alkaloid, saponin, polifenol, tanin, seskuitepenlakton	Dewajanti <i>et al</i> , 2018
		Fitriyanto <i>et al</i> , 2020
		Yazid <i>et al</i> , 2021
		Prasetyo <i>et al</i> , 2016
Daun <i>Chromolaena odorata</i> L. (Daun Kiriuh)	fenol, flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, steroid, glikosidasianogenik, fitasaponin, antarkuinon, triterpenoid	Ohukunle <i>et al</i> , 2014
		Yusuf <i>et al</i> , 2020
		Abdullahi <i>et al</i> , 2020
		Wunu, 2019
		Marianne <i>et al</i> , 2014
		Adedapo <i>et al</i> , 2016
Daun <i>Ageratum conyzoides</i> (L.) (Babandotan)	alkaloid, cardiac glycosida, flavonoid, saponin, tanin, steroid, triterpen, terpenoid, karotenoid, polifenol, terpenoid, kumarin, antarkuinon	Agustikawati <i>et al</i> , 2021
		Atawodi <i>et al</i> , 2017
Daun <i>Artemisia absinthium</i> L. (Wormwood)	flavonoid, tanin seskuitepenlakton, isoflavonoid	Agbafor <i>et al</i> , 2015
		Daradka <i>et al</i> , 2014
		Goud <i>et al</i> , 2022

Flavonoid mampu mengurangi penyerapan glukosa (Solikhah *et al*, 2021), melindungi jaringan dari ROS dengan meningkatkan GLUT2 dalam sel pankreas (Ugoanyanwu *et al*, 2015), meningkatkan sensitivitas insulin (Liwu *et al*, 2019), mengurangi kadar glukosa juga trigliserida (TG) (Atawodi *et al*, 2017), dan termasuk antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas (Dewajanti *et al*, 2018).

Tanin atau asam tanat termasuk antioksidan yang dapat digunakan sebagai antidiabetes (Trina *et al*, 2014). Selain itu tanin juga memiliki kemampuan sebagai Astringen yaitu dapat mempresipitasikan protein selaput lender usus dan membentuk lapisan yang dapat melindungi usus (Widowati, 2008), dan meningkatkan metabolisme glukosa dan lemak (Dewajanti *et al*, 2018).

Cardiac glycoside dapat merangsang sekresi insulin dengan membentuk sel pulau langerhans (Atawodi *et al*, 2017). Alkaloid mampu menghambat enzim α -amilase (Dewajanti *et al*, 2018), menghambat glukosidase dan transport glukosa melalui epitel usus (Atawodi *et al*, 2017). Steroid dapat mengurangi kadar glukosa darah dan mengembalikan pengeluaran insulin (Atawodi *et al*, 2017). Terpenoid termasuk antioksidan yang dapat melindungi kerusakan organ (Tekou *et al*, 2018). Fenolik mampu menghambat enzim α -amilase (Tekou *et al*, 2018). Saponin termasuk aglikon yang bersifat hipoglikemik (Dewajanti *et al*, 2018) yang dapat merangsang pelepasan insulin dan menghambat pembentukan glukosa (Atawodi *et al*, 2017). Polifenol dapat menghambat penyerapan glukosa di usus, meningkatkan GLUT4 (Ugoanyanwu *et al*, 2015).

Sementara itu senyawa aktif yang memiliki aktivitas antidiabetes pada tanaman tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Senyawa aktif yang Terkandung pada Beberapa Tanaman Famili Asteraceae

Tumbuhan	Senyawa aktif	Pustaka
Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Delile (Daun Afrika Selatan)	phytol	Ajayi <i>et al</i> , 2021
Daun <i>Tithonia Diversifolia</i> (Daun Kembang Bulan)	Luteolin-7-O-glucuronide, Trigonelline, Kaempferol	Yazid <i>et al</i> , 2021
Daun <i>Chromolaena odorata</i> L. (Daun Kiriuh)	patchoulene	Uhegbu <i>et al</i> , 2016
Daun <i>Ageratum conyzoides</i> (Babandotan)	β -sitosterol, stigmasterol	Olubomehin <i>et al</i> , 2016
Daun <i>Artemisia absinthium</i> (Wormwood)	thujone, camphene	Batiha <i>et al</i> , 2020; Daradka <i>et al</i> , 2014

Pada daun *Vernonia amygdalina* Delile diketahui mengandung phytol yang termasuk

triterpenoid. Senyawa ini kemungkinan memiliki aktivitas antidiabetes karena mampu mengurangi produksi radikal bebas dan dapat mencegah peroksidasi lipid (Santos *et al.*, 2013). Pada daun *Tithonia diversifolia* diketahui mengandung Senyawa aktif Luteolin-7-O-glucuronide yang termasuk Flavonoid yang dapat melakukan penghambatan oksidatif, menghambat aktivitas α -glukosidase dan α -amilase, serta perbaikan resistensi insulin pada mencit KK-Ay (Zang *et al.*, 2016). Selain itu, senyawa Trigonelline diketahui dapat mengurangi konsentrasi glukosa tikus dan manusia dengan melindungi sel-sel pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Subramanian *et al.*, 2014). Senyawa kaempferol dilaporkan memiliki aktivitas inhibitor enzim α -glukosidase dan α -amilase (Younis *et al.*, 2022).

Pada daun *Chromolaena odorata* diketahui mengandung senyawa aktif berupa minyak atsiri patchoulene. Kemungkinan senyawa patchoulene memiliki aktivitas antidiabetes dengan menghambat aktivitas α -amilase dan melindungi sel dari kerusakan akibat induksi diabetes (Uhegbu *et al.*, 2016). Pada daun *Ageratum conyzoides* diketahui mengandung senyawa aktif Senyawa aktif sterol seperti β -sitosterol dan stigmasterol dimana β -sitosterol dapat menghambat penyerapan kolesterol usus serta meningkatkan antioksidan (Babu *et al.*, 2020), sedangkan stigmasterol berpotensi dalam penargetan transporter GLUT4 termasuk peningkatan translokasi dan ekspresi GLUT4 (Poulose *et al.*, 2021).

Pada daun *Artemisia absinthium* diketahui mengandung senyawa aktif berupa seperti camphene yang termasuk terpenoid dengan menurunkan peroksida lipid, perlindungan terhadap ROS dalam sel (Tiwari *et al.*, 2009). Selain itu, senyawa Thujone merupakan monoterpen dalam minyak atsiri beberapa tanaman yang memiliki sifat antidiabetes, dengan memulihkan sensitivitas dari otot akibat terjadinya resistensi insulin (Alkhateeb *et al.*, 2010).

D. Kesimpulan

Berdasarkan penurunan kadar glukosa darah dari kelima tanaman famili Asteraceae yaitu daun *Vernonia amygdalina* Delile (daun Afrika Selatan), daun *Tithonia diversifolia* (Hemsl) (daun kembang bulan), daun *Chromolaena odorata* (L.) (daun kiriyuh), *Ageratum conyzoides* (L.) L (babandotan) dan daun *Artemisia absinthium* L (wormwood) terdapat pada ekstrak air, etanol dan metanol. Hal ini menunjukkan bahwa tanaman famili Asteraceae memiliki aktivitas antidiabetes, dengan senyawa aktif yang terkandung pada daun *Vernonia amygdalina* Delile yaitu phytol. Daun *Tithonia diversifolia* yaitu luteolin-7-O-glucuronide, trigonelline dan kaempferol. Daun *Chromolaena odorata* yaitu patchoulene. Daun *Ageratum conyzoides* yaitu β -sitosterol dan stigmasterol. Pada daun *Artemisia absinthium* yaitu thujone dan camphene.

Acknowledge

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan karunia dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibu apt. Ratu Choesrina, M.Si. dan Ibu Siti Hazar, S.Si., M.Si. atas bimbingan dan dukungannya. Serta kepada keluarga, sahabat dan pihak lainnya yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Daftar Pustaka

- [1] Abdullahi, A. A., Aremu, B. A., Atunwa, S. A., Usman, S. O., Njinga, N. S., Attah, F. A. U., & Lawal, B. A. (2020). Standardization, Physicochemical, Elemental Analysis and Anti-diabetic activity of Powdered Leaves of *Chromolaena odorata* in Alloxan-induced diabetic Rats
- [2] Adedapo, A. A., Ogunmiluyi, I. O., Adeoye, A. T., Ofuegbi, S. O., & Emikpe, B. O. (2016). Evaluation of the medicinal potential of the methanol leaf extract of *Chromolaena odorata* in some laboratory animals. *J Med Plants*, 4, 29-37.
- [3] Agbafor, K. N., Onuohah, S. C., Ominyi, M. C., Orinya, O. F., Ezeani, N., & Alum, E. (2015). *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 4(11), 816-824.
- [4] Agustikawati, N., Putri, D. F. A., & Maliga, I. (2021). Efektivitas teh daun sentalo (*Chromolaena odorata* Linn) menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 7(SpecialIssue), 28-32.

- [5] Ajayi, G. O., Edamisan, O. M., Obayemi, P. T., Elegbeleye, E. N., & Obi, E. U. (2015). Phytoconstituents and Antidiabetic Activity of *Vernonia Amygdalina* (Asteraceae) in Steptozotocin-Induced Diabetic Rats. Education, 2019.
- [6] Alkhateeb, H., & Bonen, A. (2010). Thujone, a component of medicinal herbs, rescues palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 299(3), R804-R812.
- [7] Atawodi, S. E., Adepoju, O & Nzelibe (2017). Antihyperglycaemic and hypolipidemic effect of methanol extracts of *Ageratum conyzoides* L (Asteraceae) in normal and diabetic rats. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 16(5), 989-996.
- [8] Batiha, G. E. S., Olatunde, A., El-Mleeh, A., Hetta, H. F., Al-Rejaie, S., Alghamdi, S., & Rivero-Perez, N. (2020). Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*). Antibiotics, 9(6), 353.
- [9] Daradka, H. M., Abas, M. M., Mohammad, M. A., & Jaffar, M. M. (2014). Antidiabetic effect of *Artemisia absinthium* extracts on alloxan-induced diabetic rats. Comparative Clinical Pathology, 23(6), 1733-1742.
- [10] Dewajanti, A. M., Mexcorry, E., Sidabalok, Y. B., & Riani, T. A. (2018). Aktivitas Hipoglikemik Dan Antioksidan Infusa Daun Afrika Selatan (*Vernonia Amygdalina* Delile) Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Diabetes. Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity, 2(2), 42-49.
- [11] Federation, I. D. (2015). IDF Diabetes Atlas 6th. In Htp://Www. Idf.
- [12] Fitriyanto, R. E., Sugiarto, S., & Ardiyanto, D. T. (2020). Effects of methanol extracts of insulin leaves (*Tithonia diversifolia* (hemsl.) A. Gray) on insulin resistance and secretion of alloxan induced-obese diabetic rats. JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia, 11(2), 180-190.
- [13] Goud, B. J., & Swamy, B. C. (2016). Antidiabetic activity of *artemisia absinthium* versus metformin in stz induced diabetic rats. International Journal of Advanced Research in Engineering and Applied Sciences, 5(11), 1-12.
- [14] Hartanti, D., & Budipramana, K. (2020). Traditional antidiabetic plants from indonesia. Ethnobotany Research and Applications, 19. <https://doi.org/10.32859/era.19.34.1-24>
- [15] Jung, M., Park, M., Lee, H., Kang, Y.-H., Kang, E., & Kim, S. (2006). Antidiabetic Agents from Medicinal Plants. Current Medicinal Chemistry, 13(10), 1203–1218. <https://doi.org/10.2174/092986706776360860>
- [16] Liwu, A. N., Lidia, K., & Amat, A. L. S. (2019). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Afrika Selatan (*Vernonia Amygdalina* Delile) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. Cendana Medical Journal (CMJ), 7(2), 299-307.
- [17] Margaret Chan. (2016). Global Report on Diabetes. Isbn, 978, 6–86. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttps://apps.who.int/iris/handle/10665/204871%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/
- [18] Marianne, M., Lestari, D., Sukandar, E. Y., Kurniati, N. F., & Nasution, R. (2014). Antidiabetic Activity of Leaves Ethanol Extract *Chromolaena odorata* (L.) RM King on Induced Male Mice with Alloxan Monohydrate. Jurnal natural, 14(1).
- [19] Momoh, M. A., Adedokun, M. O., Mora, A. T., & Agboke, A. A. (2014). Antidiabetic activity and acute toxicity evaluation of aqueous leaf extract of *Vernonia amygdalina*. African Journal of Biotechnology, 13(50).
- [20] Olubomehin, O. O., Adeyemi, O. O., & Awokoya, K. N. (2016). Preliminary Investigation Into The Alpha-Amylase Inhibitory Activities Of *Ageratum conyzoides* (Linn.) Leaf Extracts. Journal of Chemical Society of Nigeria, 41(2).
- [21] Olukunle, J. O., Okediran, B. S., Sogebi, E. A., & Jacobs, E. B. (2014). Hypoglycaemic and hypolipidaemic effects of the aqueous leaf extracts of *Tithonia diversifolia*. Annual

- Research & Review in Biology, 2655-2662.
- [22] Peng, Z., Wang, Y., Fan, J., Lin, X., Liu, C., Xu, Y., Ji, W., Yan, C., & Su, C. (2017). Costunolide and dehydrocostuslactone combination treatment inhibit breast cancer by inducing cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc/p53 and AKT/14-3-3 pathway. *Scientific Reports*, 7(September), 1–2. <https://doi.org/10.1038/srep41254>
 - [23] Poulouse, N., Sajayan, A., Ravindran, A., Chandran, A., Priyadharshini, G. B., Selvin, J., & Kiran, G. S. (2021). Anti-diabetic Potential of a Stigmasterol from the Seaweed *Gelidium spinosum* and Its Application in the Formulation of Nanoemulsion Conjugate for the Development of Functional Biscuits. *Frontiers in nutrition*, 431.
 - [24] Prasetyo, A., Denashurya, T. G., Putri, W. S., & In'am Ilmiawan, M. (2016). Perbandingan Efek Hipoglikemik Infusa Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) dan Metformin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(2), 91-94.
 - [25] Rachmatiah, T., Nurvita, H., & D, R. T. (2018). Potensi Antidiabetes Pada Tumbuhan Petai Cina (*Leucaena leucocephala* (Lam.) De Wit). *Sainstech: Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Sains Dan Teknologi*, 25(1), 115–118. <https://doi.org/10.37277/stch.v25i1.146>
 - [26] Santos, C. C. D. M. P., Salvadori, M. S., Mota, V. G., Costa, L. M., de Almeida, A. A. C., de Oliveira, G. A. L., ... & de Almeida, R. N. (2013). Antinociceptive and antioxidant activities of phytol in vivo and in vitro models. *Neuroscience Journal*, 2013.
 - [27] Singh, R., Arif, T., Khan, I., & Sharma, P. (2014). Therapeutic Sciences Phytochemicals in antidiabetic drug discovery. *Journal of Biomedical & Therapeutic Sciences*, 1(1), 1–33.
 - [28] Subramanian, S. P., & Prasath, G. S. (2014). Antidiabetic and antidyslipidemic nature of trigonelline, a major alkaloid of fenugreek seeds studied in high-fat-fed and low-dose streptozotocin-induced experimental diabetic rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(4), 475-480.
 - [29] Tekou, F. A., Kuate, D., Nguekouo, P. T., Woumbo, C. Y., & Oben, J. E. (2018). Effect of cooking treatments on the phytochemical composition and antidiabetic potential of *Vernonia amygdalina*. *Food Science & Nutrition*, 6(6), 1684-1691.
 - [30] Tiwari, M., & Kakkar, P. (2009). Plant derived antioxidants—geraniol and camphene protect rat alveolar macrophages against t-BHP induced oxidative stress. *Toxicology in vitro*, 23(2), 295-301.
 - [31] Fadillah, Ivan. (2021). Kajian Literatur Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Reduktor Kimia dan Biologi serta Uji Aktivitas Antibakteri. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 141-149.
 - [32] Trina, T., Fitmawati, F., & Sofiyanti, N. (2014). Identifikasi tumbuhan antidiabetes berdasarkan analisis kuantitatif asam tanat (Doctoral dissertation, Riau University).
 - [33] Ugoanyanwu, F. O., Mgbeje, B. I., Igile, G. O., & Ebong, P. E. (2015). The flavonoid-rich fraction of *Vernonia amygdalina* leaf extract reversed diabetes-induced hyperglycemia and pancreatic beta cell damage in albino wistar rats. *World J Pharm Pharm Sci [Internet]*, 4(10), 1788-802.
 - [34] Uhegbu, F. O., Imo, C., & Onwuegbuchulam, C. H. (2016). Lipid lowering, hypoglycemic and antioxidant activities of *Chromolaena odorata* (L) and *Ageratum conyzoides* (L) ethanolic leaf extracts in albino rats. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(2), 155-159.
 - [35] Widowati, W. (2008). Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 7(2), 149640.
 - [36] Wunu, H. U. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Kirinyuh (*Cromolaena Odorata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) Galur Wistar Yang Diinduksi Sukrosa. *CHMK Pharmaceutical Scientific Journal*, 2(2), 62-72.

- [37] Yazid, F., Salim, S. O., Rahmadika, F. D., Rosmalena, R., Artanti, N., Sundowo, A., & Prasasty, V. D. (2021). Antidiabetic Effects of *Tithonia diversifolia* and *Malus domestica* Leaf Extracts in Alloxan-Induced Sprague Dawley Rats. *Sys. Rev. Pharm.*, 12(1), 1630-1638.
- [38] Younis, I. Y., Khattab, A. R., Selim, N. M., Sobeh, M., Elhawary, S. S., & Bishbishy, M. H. E. (2022). Metabolomics-based profiling of 4 avocado varieties using HPLC–MS/MS and GC/MS and evaluation of their antidiabetic activity. *Scientific reports*, 12(1), 1-15.
- [39] Yusuf, H., ni, Y., Meutia, F., & Fahriani, M. (2020). Pharmacological Evaluation of Antidiabetic Activity of *Chromolaena Odorata* Leaves Extract in Streptozotocin-Induced Rats. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(10), 772-778.
- [40] Zang, Y., Igarashi, K., & Li, Y. (2016). Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-A y mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 80(8), 1580-1586.