



Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian (LJIK)

e-ISSN: 2986-688x

<https://hojps.uho.ac.id/index.php/journal>

DOI: 10.33772/lansau.v1i2.12



Artikel Penelitian

Potensi Bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) sebagai Pencegah Diabetes Melitus dan Komplikasi Terkait Platelet: Pendekatan *in vivo* (*Antidiabetic Potential of Bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) and Platelet-related Complications: an in vivo Approach*)

Nurramadhani A. Sida*, Henny Kasmawati, Loly Subhiyati Idrus, Ruslin

Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu, Kendari, 93232

Info Artikel	Abstrak
Submitted: 14/08/ 2023 Revised : 24/09/ 2023 Accepted : 22/10/ 2023 Published : 31/10/ 2023	Daun <i>Ageratum conyzoides</i> Linn. memiliki efek sebagai antidiabetes melitus, namun data terkait efeknya terhadap kondisi kelainan agregasi platelet karena komplikasi DM belum pernah dilaporkan. Oleh sebab itu, pada penelitian ini dilakukan pengujian antidiabetes dan antiagregasi platelet ekstrak etanol daun <i>Ageratum conyzoides</i> Linn. Pemodelan hewan menggunakan induksi oral glukosa 20 g/kgBB 3 kali sehari, dan diberi pakan khusus lemak dan karbohidrat. Hewan dengan KGD > 135 mg/dL dibagi menjadi 6 kelompok, kontrol normal (KN), kontrol diabetes (K(-)), diabetes+glibenklamid (K(+)), hewan yang diberi ekstrak etanol daun <i>Ageratum conyzoides</i> Linn dosis 100 mg/kgBB (BD1), 200 mg/kgBB (BD2) dan 400 mg/kgBB (BD3). <i>Treatment</i> dilakukan selama 14 hari. Agregasi platelet diukur berdasarkan waktu perdarahan dan waktu koagulasi. Ekstrak daun <i>Ageratum conyzoides</i> Linn. memiliki potensi sebagai antidiabetes ($p < 0,05$) dengan dosis efektif yaitu 200 mg/kgBB dan menunjukkan efektivitas yang sama dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah ($p > 0,05$). Namun, ekstrak etanol daun <i>Ageratum conyzoides</i> Linn. tidak menunjukkan adanya efek antiagregasi platelet pada tikus diabetes yang ditandai dengan penurunan waktu perdarahan dan waktu koagulasi ($p > 0,05$). Berdasarkan hal tersebut, ekstrak daun <i>Ageratum conyzoides</i> Linn. dapat dikembangkan menjadi obat diabetes melitus, namun diduga tidak dapat digunakan untuk pencegahan komplikasi terkait agregasi platelet berdasarkan waktu perdarahan dan waktu koagulasi.
Corresponding author*): apt.nurramadhani08@uho.ac.id	Kata Kunci: Diabetes melitus, pemodelan hewan, antiagregasi platelet

1. PENDAHULUAN

Manusia dalam menjalankan aktivitas sehari-hari membutuhkan energi. Energi yang dibutuhkan tersebut dapat berasal dari tiga zat gizi makro yaitu karbohidrat, lemak dan protein (Sholichah et al., 2021). Meskipun lemak merupakan sumber energi terbesar, namun karbohidrat banyak digunakan sebagai bahan pokok maupun bahan tambahan pada makanan, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Namun, mengkonsumsi karbohidrat dalam jumlah berlebih dapat memberikan beban glikemik (hiperglikemia) yang mengaktivasi sel β -pankreas untuk mensekresikan insulin berlebih (hiperinsulinemia) sehingga kadar glukosa darah dapat terkendali. Namun apabila hal ini terjadi dalam jangka lama, sel β -pankreas dapat mengalami disfungsi dan berujung pada keadaan diabetes melitus (Vlachos et al., 2020).

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai penyakit metabolik dengan kondisi hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh adanya masalah pada sekresi atau kerja insulin, serta terjadinya kelainan metabolisme pada karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat berkurangnya sekresi insulin sebagai hormon anabolik (Kharroubi & Darwish, 2015). Berdasarkan data WHO tercatat kejadian DM pada usia 29-70 pada tahun 2021 mencapai 536.6 juta orang (10.5%) dan diprediksi akan mengalami peningkatan menjadi 783,2 juta (12,2%) pada tahun 2045 (Sun et al., 2022). Diabetes melitus terdiri dari 2 jenis, namun yang memiliki prevalensi dengan kejadian terbesar dan menyebabkan kematian keenam tertinggi di dunia yaitu DM tipe 2 (DMT2) (Simbolon et al., 2020). Kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol pada pasien DMT2 memungkinkan terjadinya komplikasi, salah satunya yang berhubungan dengan reaktivitas platelet (Schuette et al., 2015). Pada kondisi diabetes, trombosit lebih aktif, menyebabkan peningkatan adhesi, aktivasi dan agregasi (Sobczak & Stewart, 2019). Trombosit yang lebih aktif ini cenderung membentuk bekuan darah dan embolus, aliran darah, menyebabkan iskemia dan kerusakan jaringan (Sukandar et al., 2008).

Kondisi diabetes melitus ini dapat ditangani dengan pemberian terapi obat. Namun penggunaannya dalam waktu lama, menyebabkan masyarakat menggunakan tanaman herbal sebagai terapi tambahan. Salah satu tanaman yang telah digunakan sebagai antidiabetes melitus adalah *Ageratum conyzoides* Linn (Thorat et al., 2018). Tanaman *Ageratum conyzoides* Linn. telah digunakan sejak lama dalam pengobatan tradisional salah satunya sebagai antidiabetes melitus. Perkembangan penelitian menunjukkan tanaman ini juga dapat berfungsi dalam pengobatan dislipidemia (Rolnik & Olas, 2022). Hal ini mendukung bahwa tanaman ini memiliki potensi untuk mencegah komplikasi terkait kardiovaskular pada pasien DM. Namun adanya keterbatasan penelitian ditemui mengenai penggunaan tanaman ini dalam pencegahan komplikasi diabetes melitus terkait pembentukan agregasi platelet. Sehingga penelitian ini menggunakan pengujian

agregasi platelet dari *Ageratum conyzoides* Linn. dengan parameter waktu perdarahan dan waktu koagulasi darah hewan dilakukan.

Terdapat beberapa metode pemodelan hewan diabetes melitus yang telah dilapaorkan salah satunya dengan induksi glukosa. Pemodelan hewan uji menggunakan alloxan dan streptozotosin telah lama digunakan sebagai penginduksi diabetes pada hewan coba. Namun, penelitian menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut dapat menyebabkan kondisi yang mengarah ke diabetes melitus tipe 1 (Queiroz et al., 2021). Berdasarkan hal tersebut dibutuhkan senyawa diabetogenik lainnya untuk memodelkan kondisi DM tipe 2 pada hewan coba, salah satunya penggunaan glukosa oral. Glukosa merupakan stimulan utama untuk sekresi insulin (Newsholme & Krause, 2012). Konsumsi glukosa berlebih dan dalam waktu yang lama merupakan faktor penyebab terjadinya diabetes melitus tipe 2 yang menyebabkan kondisi hiperinsulinemia kronis, yaitu kondisi disfungsi sel beta pankreas (Janssen, 2021). Berdasarkan hal tersebut, pada penelitian ini dilakukan pengujian aktivitas antidiabetes ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) dan pengaruhnya pada platelet berdasarkan waktu perdarahan dan waktu koagulasi pada tikus yang dimodelkan diabetes melitus tipe 2 menggunakan induksi glukosa.

2. METODE

2.1 Ekstraksi

Sampel daun bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) diperoleh di Kecamatan Kambu Kabupaten Kendari Provinsi Sulawesi Tenggara. Identitas tanaman dideterminasi di Laboratorium Pendidikan Biologi FKIP UHO Kendari. Sampel dipreparasi, dikeringkan, dan diserbukan hingga diperoleh serbuk kering daun. Serbuk simplisia dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% (teknis) dengan perbandingan sampel:pelarut yaitu 1:8 (b/v) selama 3x24 jam di dalam wadah yang tertutup. Maserat dikumpulkan dan dipisahkan dengan *vacuum rotary evaporator* (IKA-Werke RV 05 Germany®), hingga diperoleh ekstrak kental.

2.2 Penyiapan Hewan Uji

Tikus (*Rattus norvegicus*) diperoleh dari Peternakan Tikus dan Mencit Cimahi Bandung. Hewan uji dimodelkan menggunakan induksi glukosa dosis 20 g/kgBB tikus 3 kali sehari dan diberikan pakan tinggi karbohidrat dan lemak (MTKL).

2.3 Pemodelan Hewan Diabetes

Glukosa (Himedia®) ditimbang sesuai perhitungan dosis 20 g/kgBB dan dilarutkan dalam akuades. Makanan Diet Tinggi Karbohidrat dan Lemak (MTKL) yang diberikan pada hewan uji secara per oral terdiri dari campuran lemak sapi 8 gram, kuning telur

bebek 80%, sukrosa 15% dan glukosa 15% (Kasmawati et al., 2019). Tikus yang telah diadaptasikan selanjutnya diukur kadar glukosa darahnya (KGD) puasa awal (H0). Tikus kemudian diinduksi dengan glukosa dosis 20 gram/kgBB secara oral 3 kali sehari selama 21 hari. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa menggunakan glukometer (EasyTouch®) pada hari ke-0, 7, 14, dan 21 setelah dipuasakan 12 jam. Hewan yang memiliki kadar glukosa darah >135 mg/dL digunakan untuk pengujian antidiabetes dan antiagregasi platelet (Kasmawati et al., 2019).

2.4 Penyiapan Sediaan Uji dan Sediaan Pembeding

Sediaan uji berupa suspensi ekstrak uji sesuai dosis dalam NaCMC 1%. Sediaan pembeding yaitu glibenklamid (First medipharma®). Dosis glibenklamid yang diberikan pada hewan merupakan dosis hasil konversi dosis manusia ke dosis tikus berdasarkan tabel konversi. Hasil konversi diperoleh yaitu 0.09 mg/200 gBB atau 0.00045 mg/gBB. Glibenklamid selanjutnya disuspensikan pada larutan NaCMC 1%.

2.5 Uji Aktivitas Antidiabetes

Hewan uji dikelompokkan menjadi enam kelompok, yang terdiri dari kelompok normal (KN) (NaCMC 1%), kontrol negatif (K-) (hewan diabetes+NaCMC 1%), kontrol positif (K+) (hewan diabetes+glibenklamid), perlakuan 1 (BD1) (hewan diabetes+ekstrak 100 mg/kgBB), perlakuan 2 (BD2) (hewan diabetes+ekstrak 200 mg/kgBB), perlakuan 3 (BD3) (hewan diabetes+ekstrak 400 mg/kgBB). Hewan diabetes diterapi satu kali sehari menggunakan oral sonde selama 14 hari. Pengukuran kadar glukosa darah puasa pada hari ke- 7 dan 14 terapi.

2.6 Uji Aktivitas Agregasi Platelet

Parameter yang digunakan pada uji anti agregasi platelet yaitu waktu pendarahan dan waktu koagulasi.

2.6.1 Waktu Perdarahan

Darah hewan uji dikumpulkan dengan cara memotong ujung ekor hewan dengan jarak 4 mm dari ujung ekor menggunakan silet. Darah yang keluar diserap dengan kertas saring whatman No.1 (Cytiva®) tanpa menyentuh luka. Posisi kertas saring diganti setiap 15 detik. Waktu yang dibutuhkan dari tetesan darah pertama hingga tetesan akhir diukur menggunakan *stopwatch*, dan dinyatakan lama waktu perdarahan (Vogel, 2002).

2.6.2 Waktu Koagulasi

Darah hewan uji dikumpulkan dari ujung ekor menggunakan pipa kapiler. Pipa kapiler dipatahkan sepanjang 0,5 cm yang sebelumnya telah ditandai dengan goresan menggunakan pemotong kaca setiap 15 detik. Apabila benang fibrin pada patahan pipa

kapiler (Bris®) sudah terlihat, maka perhitungan waktu dihentikan dan dinyatakan sebagai lama waktu koagulasi (Vogel, 2002).

2.7 Analisis Data

Data kadar glukosa darah, waktu perdarahan, dan waktu koagulasi hewan yang telah diberi pengobatan diolah menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) *one-way* pada aplikasi IBM SPSS® Statistik 24.

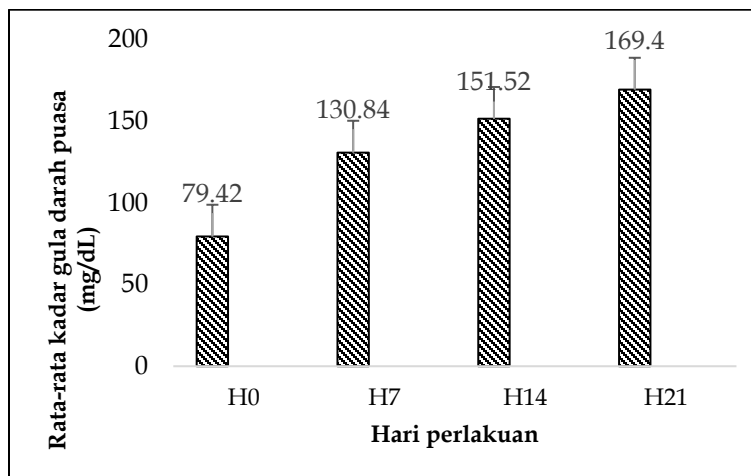
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Ekstraksi

Ekstraksi simplisia daun bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) menggunakan metode maserasi. Metode ini memungkinkan untuk tidak terjadinya proses kimia yang dipengaruhi oleh panas, penyebab kandungan senyawa dalam sampel bisa terurai. Maserat yang diperoleh selanjutnya dipekatkan dan diperoleh ekstrak dengan berat 215 gram, dan nilai rendamen yang diperoleh yaitu 22.60% (b/b).

3.2 Pemodelan Hewan Uji

Hewan diabetes pada penelitian ini dimodelkan dengan pemberian induksi glukosa dosis 20 g/KgBB, dan makanan tinggi karbohidrat dan lemak. Kadar glukosa darah puasa tikus diukur pada H-7 dan H-14. Hasil induksi glukosa menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah dan berada pada kriteria kadar glukosa darah puasa tikus diabetes (>135 mg/dL) (Gambar 1).

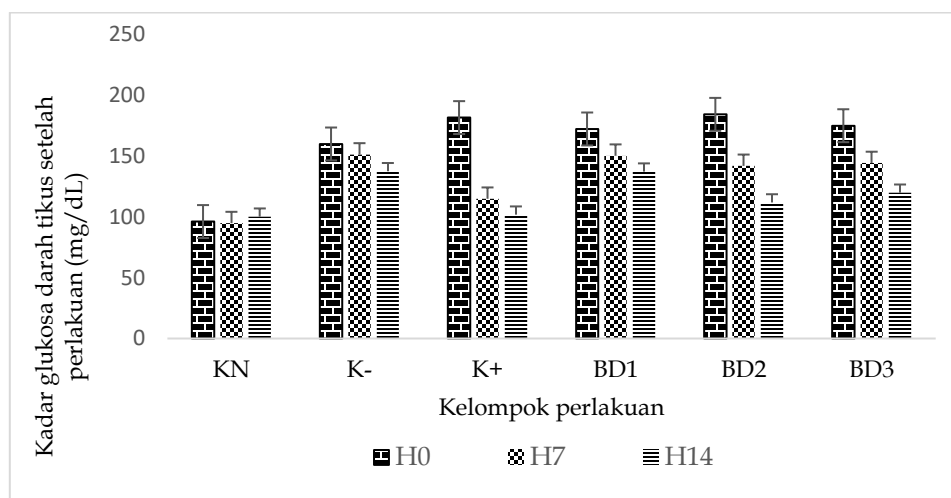


Gambar 1. Grafik Rata-rata kadar glukosa darah puasa tikus yang diinduksi diabetes menggunakan glukosa dosis tinggi 20 g/kgBB.

3.3 Aktivitas Antidiabetes

Hewan dengan kadar glukosa darah >135 mg/dL digunakan untuk pengujian antidiabetes. Hewan tersebut diberi perlakuan sesuai kelompok. Penurunan kadar glukosa darah terlihat setelah diberikan terapi ekstrak (Gambar 2). Pada hari ke-7 terapi,

kadar glukosa darah pada kelompok KN, K-, K+, BD1, BD2, BD3 berturut-turut yaitu 94.67, 151.00, 114.67, 150.00, 141.67, 144.00 mg/dL. Pada hari ke-14 terapi, kadar glukosa darah pada kelompok KN, K-, K+, BD1, BD2, BD3 berturut-turut yaitu 100.00, 137.30, 101.67, 137.00, 111.67, 119.67 mg/dL. Kadar glukosa darah tikus kelompok uji BD1, BD2 dan BD3 pada hari ke-14 terapi terjadi penurunan. Kelompok BD2 dan BD3 menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok (K-). Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak berpotensi menurunkan kadar glukosa darah. Hasil analisis statistik kadar glukosa darah H-7 kelompok terapi ekstrak menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$) terhadap glibenklamid. Kelompok BD2 menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang tidak berbeda signifikan ($P > 0.05$) dengan glibenklamid. Hasil ini menjadi menarik, karena dosis 200 mg/kgBB memiliki efektivitas penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik dari dua dosis ekstrak lainnya, dan efektivitasnya dalam menurunkan kadar glukosa darah sama dengan kelompok K(+) yang diberi terapi glibenklamid.



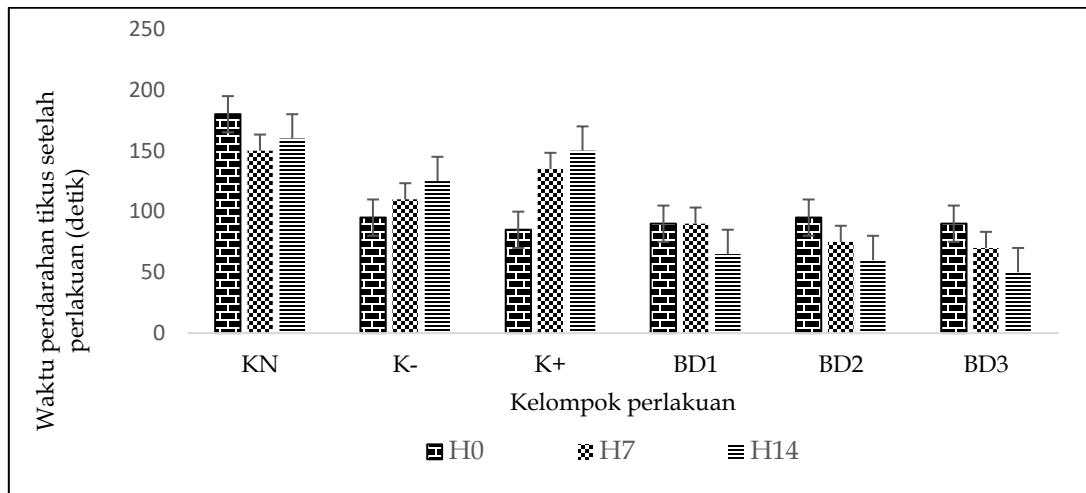
Gambar 2. Kadar glukosa darah tikus setelah pemberian terapi ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. Kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), BD1 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 100 mg/kgBB), BD2 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 200 mg/kgBB), BD3 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 400 mg/kgBB).

Peningkatan dosis obat akan meningkatkan respon, namun pada penelitian ini dosis 200 mg/kgBB ekstrak etanol daun *Ageratum conyzoides* Linn lebih efektif menurunkan gula darah puasa dibandingkan dosis 100 dan 400 mg/kgBB. Hal tersebut banyak terjadi pada penelitian dengan menggunakan obat tradisional, karena komponen senyawa yang dikandung dalam sampel terutama simplisia tidak tunggal melainkan terdiri dari berbagai macam senyawa kimia yang memungkinkan untuk dapat saling sinergis menghasilkan efek terapeutik (Pascila et al., 2020), dan dapat terjadi efek

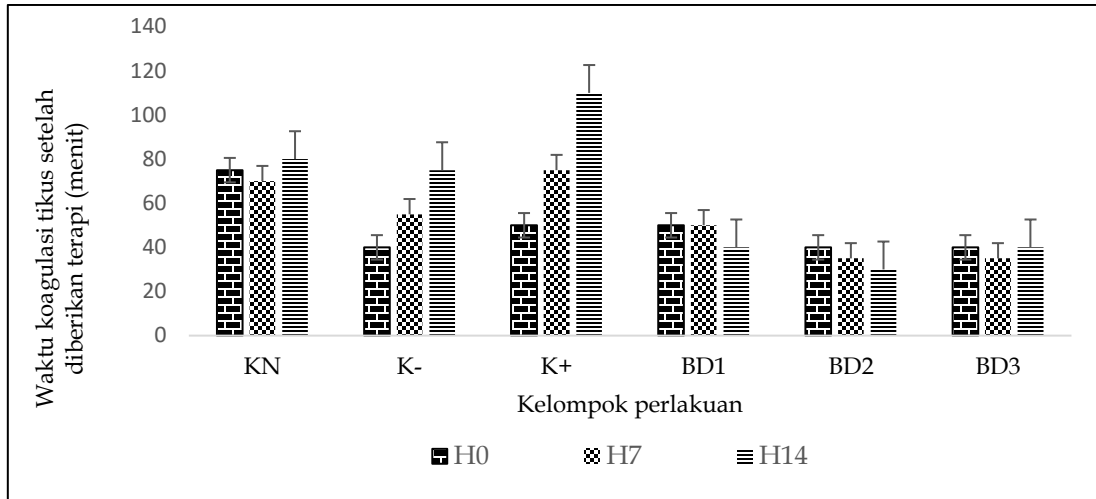
antagonis yang memungkinkan adanya interaksi penurunan efek salah satu komponen senyawa (Pascila et al., 2020).

3.4 Waktu Perdarahan dan Waktu Koagulasi

Aktivitas antiagregasi platelet ekstrak etanol daun bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) dinilai berdasarkan parameter waktu pendarahan dan waktu koagulasi. Waktu pendarahan dapat menggambarkan kecepatan terbentuknya agregat platelet yang dapat menyumbat pembuluh darah yang rusak, sedangkan waktu koagulasi menggambarkan kecepatan terbentuknya benang fibrin untuk memproses agregat platelet menjadi trombus. Semakin lama atau panjang waktu koagulasi dan waktu pendarahan semakin baik untuk mencegah terjadinya komplikasi terkait agregasi platelet pada kondisi diabetes.



Gambar 3. Waktu perdarahan tikus diabetes. Kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), BD1 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 100 mg/kgBB), BD2 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 200 mg/kgBB), BD3 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 400 mg/kgBB).



Gambar 4. Waktu koagulasi tikus diabetes. Kelompok kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), BD1 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 100 mg/kgBB), BD2 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 200 mg/kgBB), BD3 (Ekstrak *Ageratum conyzoides* Linn. 400 mg/kgBB)

Pengukuran waktu perdarahan kelompok KN, K-, K+, BD1, BD2, dan BD3 pada hari ke-14 setelah diberikan perlakuan yaitu 160, 125, 150, 65, 60, 50 detik, berturut-turut (Gambar 3). Hasil pengukuran waktu koagulasi pada kelompok KN, K-, K+, BD1, BD2, dan BD3 pada hari ke-14 setelah perlakuan yaitu 80, 75, 110, 40, 30, 40 detik, berturut-turut (Gambar 4). Hasil menunjukkan rata-rata waktu pendarahan dan waktu koagulasi tikus kelompok KN (normal glikemi) pada hari ke-0 masing-masing adalah 180 detik dan 75 detik berturut-turut (Gambar 3 dan Gambar 4). Pemberian ekstrak etanol daun bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) menunjukkan adanya penurunan waktu koagulasi dan waktu perdarahan tikus diabetes. Hasil analisis statistik waktu koagulasi dan waktu pendarahan kelompok K(-) terhadap ketiga kelompok uji (BD1, BD2, BD3) menunjukkan pemberian tiga variasi ekstrak pada tikus diabetes tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap peningkatan waktu koagulasi dan waktu pendarahan pada hari ke-14 terapi. Sedangkan pemberian glibenklamid sebagai obat antidiabetes sintetik pada kelompok K(+) (terapi glibenklamid) menunjukkan hal yang berbeda. Pemberian glibenklamid pada kelompok K(+) menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ($p > 0,05$) terhadap waktu pendarahan dan waktu koagulasi pada hari ke-14 terapi terhadap kelompok KN. Hal ini mengindikasikan glibenklamid memiliki aktivitas antiagregasi platelet dengan memperpanjang waktu koagulasi dan waktu pendarahan sedangkan ekstrak etanol daun bandotan tidak memberikan efek antiagregasi platelet pada hewan uji. Aktivitas antiplatelet dari glibenklamid ini sejalan dengan penelitian berbeda yang telah dilaporkan, yaitu glibenklamid dapat menghambat jalur lipoksigenase-1 sehingga mengurangi peningkatan kadar kalsium intraseluler trombosit yang diinduksi oleh asam arakidonat dan trombin (Sepúlveda et al., 2017).

Ekstrak etanol daun *Ageratum conyzoides* Linn. dengan tiga varian dosis dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes namun tidak dapat digunakan untuk mencegah penyakit komplikasi terkait agregasi platelet. Kemampuan daun *Ageratum conyzoides* Linn. dalam menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan agregasi platelet disebabkan adanya kandungan senyawa metabolit sekundernya yaitu flavonoid, sesquiterpene, tanin dan alkaloid (Kamboj & Saluja, 2008). Flavonoid melalui mekanisme antioksidan diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah (Ahriyasna et al., 2023). Flavonoid melindungi terhadap kerusakan sel β pankreas dengan perannya dalam produksi insulin dan dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat mencegah apoptosis sel beta tanpa mengubah proliferasi sel beta pankreas (Primal & Ahriyasna, 2022). Selain itu, antioksidan juga dapat mengikat radikal bebas penyebab resistensi insulin dan menurunkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), melalui mekanisme penstabilan radikal dengan menyumbangkan atom hidrogennya. Selain itu, flavonoid memiliki kemampuan dalam menghambat GLUT2 pada mukosa usus sehingga menurunkan absorpsi glukosa (Djohari et al., 2023). Hal tersebut menyebabkan penyerapan glukosa dan fruktosa di usus berkurang dan kadar glukosa darah bisa terkendali.

Kadar glukosa darah puasa tikus setelah diberikan ekstrak etanol daun *Ageratum conyzoides* Linn. mengalami penurunan namun tidak diikuti dengan perpanjangan waktu koagulasi dan waktu perdarahan. Kandungan senyawa flavonoid diketahui dapat meningkatkan jumlah trombosit untuk proses penghentian perdarahan akibat pecahnya pembuluh darah (Sidrotullah, 2021). Daun *Ageratum conyzoides* Linn. juga diketahui memiliki kandungan tanin, dimana pada penelitian berbeda diketahui tanin mampu mengendapkan protein darah dan meningkatkan produksi tromboksan A2 dan menginisiasi terjadinya agregasi platelet sekaligus mempercepat penutupan jaringan yang terbuka pada perdarahan (Regina, 2013).

4. KESIMPULAN

Ekstrak daun *Ageratum conyzoides* Linn. yang diberikan pada hewan diabetes selama 14 hari, dapat menurunkan kadar glukosa puasa tikus. Namun ekstrak daun *Ageratum conyzoides* Linn. tidak dapat digunakan untuk pencegahan komplikasi DM terkait agregasi platelet. Dosis terapi yang menunjukkan potensi dan efektivitas mirip dengan glibenklamid yaitu 200 mg/kgBB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada Universitas Halu Oleo yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahriyasna, R., Primal, D., & Nurhamidah, N. (2023). Flavanoid dalam Rebusan Kawa Daun (*Coffea canephora*) Memperbaiki Kadar Glukosa Darah dan Regenerasi Sel Beta Pankreas Tikus Diinduksi Diabetes. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 10(1), 60–67.
- Djohari, M., Husnawati, Aryani, F., & Bendre, B. S. (2023). Pengaruh Pemberian Infusa Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih (*Mus musculus* L) Jantan yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 12(1), 1–6. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v12i1.1754>
- Janssen, J. A. M. J. L. (2021). Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15). <https://doi.org/10.3390/ijms22157797>
- Kamboj, A., & Saluja, A. (2008). *Ageratum conyzoides* L.: A Review on Its Phytochemical and Pharmacological Profile. *International Journal of Green Pharmacy*, 2(2), 59. <https://doi.org/10.4103/0973-8258.41171>
- Kasmawati, H., Ruslin, R., Ihsan, S., Hasnawati, Suryani, Pertama, B. A., & Frida, S. A. (2019). Antidiabetic Activity Of Ethanol Extract Of Soni Leaves (*Dillenia celebica* Hoogland.) On Blood Glucose Levels And Pancreatic Histology Of Male Wistar Rats Glucose-Induced. *IJPS*, 06(July). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3346991>
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes Mellitus: The Epidemic of The Century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
- Newsholme, P., & Krause, M. (2012). Nutritional Regulation of Insulin Secretion: Implications for Diabetes. *Clinical Biochemist Reviews*, 33(2), 35–47.
- Pascila, B., K, F. S., Asra, R., & Samudra, A. G. (2020). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Rhaphidophora pinnata* (L.f.) Schott.) Sebagai Antihiperurisemia Terhadap Mencit Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(2), 299–305.
- Primal, D., & Ahriyasna, R. (2022). Efek Ingesti Seduhan Daun Sungkai (*Peronema canescens*) terhadap Perubahan Glukosa Darah dan Kerusakan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal)*, 9(2), 110–124. <https://doi.org/10.33653/jkp.v9i2.879>
- Queiroz, L. A. D., Assis, J. B., Guimarães, J. P. T., Sousa, E. S. A., Milhomem, A. C., Sunahara, K. K. S., Sá-Nunes, A., & Martins, J. O. (2021). Endangered Lymphocytes: The Effects of Alloxan and Streptozotocin on Immune Cells in Type 1 Induced Diabetes. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9940009>
- Regina, T. (2013). Ekstrak Etil Asetat dan Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dapat Mempendek Waktu Perdarahan Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Kesehatan Gigi*, 1(1), 32–39.

- Rolnik, A., & Olas, B. (2022). A Review of the Effect of Preparations from Vegetables of the Asteraceae Family and Cucurbitaceae Family on the Cardiovascular System and Its Diseases. *Nutrients* 2022, Vol. 14, Page 3601, 14(17), 3601. <https://doi.org/10.3390/NU14173601>
- Schuette, C., Steffens, D., Witkowski, M., Stellbaum, C., Bobbert, P., Schultheiss, H. P., & Rauch, U. (2015). The Effect of Clopidogrel on Platelet Activity in Patients with and Without Type-2 Diabetes Mellitus: A Comparative Study. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0182-7>
- Sepúlveda, C., Palomo, I., & Fuentes, E. (2017). Antiplatelet Activity of Drugs Used in Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes: Additional Benefit In Cardiovascular Diseases Prevention. *Vascular Pharmacology*, 91, 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.03.004>
- Sholichah, F., Aqnah, Y. I., & Sari, C. R. (2021). Asupan Energi dan Zat Gizi Makro Terhadap Porsen Lemak Tubuh. *Jurnal Ilmiah Gizi Kesehatan (JIGK)*, 2(02), 15-22. <https://doi.org/10.46772/JIGK.V2I02.452>
- Sidrotullah, M. S. (2021). Efek Waktu Henti Pendarahan (Bleeding Time) Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(1), 37-44. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v3i1.9909>
- Simbolon, D., Siregar, A., & Talib, R. A. (2020). Physiological Factors and Physical Activity Contribute to The Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Indonesia. *Kesmas*, 15(3), 120-127. <https://doi.org/10.21109/KESMAS.V15I3.3354>
- Sobczak, A. I. S., & Stewart, A. J. (2019). Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 1-27. <https://doi.org/10.3390/ijms20246345>
- Sukandar, E. Y., Sigit, J. I., & Fitriyani, N. (2008). Efek Antiagregasi Platelet Ekstrak Air Bulbus Bawang Putih (*Allium sativum* L.), Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan Kombinasinya Pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *Majalah Farmasi Indonesia*, 19(1), 3.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Thorat, V. H., Ghorpade, S. S., & Patole, T. (2018). *Ageratum Conyzoides* Linn.: a Review. *IJP*, 5(4), 213-218. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(4\).213-18](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(4).213-18)
- Vlachos, D., Malisova, S., Lindberg, F. A., & Karaniki, G. (2020). Glycemic Index (GI) or

Glycemic Load (GL) and Dietary Interventions for Optimizing Postprandial Hyperglycemia in Patients with T2 Diabetes: A Review. *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 1561, 12(6), 1561. <https://doi.org/10.3390/NU12061561>

Vogel, H. . (2002). *Drug Discovery and Evaluation : Pharmacological Assays* (2 ed.). Springer.