

EFEKTIVITAS DARI EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia*) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR

EFFECTIVENESS OF BINAHONG (*Anredera cordifolia*) LEAF ETHANOL EXTRACT AS ANTIDIABETIC CANDIDATE IN WISTAR RAT (*Rattus norvegicus*)

¹Rollando Rollando*, ²Muhammad Hilmi Afthoni, ³Fibe Yulinda Cesa, ⁴Eva Monica, ⁵Nurul Azmi Wibawanty

^{1,2,3,4,5}Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Ma Chung, Malang, Jawa Timur

Info Artikel

Sejarah Artikel :

Submitted:

2022-05-21

Accepted: 2022-

08-16

Publish Online:

2022-08-16

Kata Kunci:

Binahong, antidiabetes, tikus putih

Keywords:

Binahong, antidiabetic, tikus putih

Abstrak

Latar belakang: Penyakit diabetes di Indonesia menduduki peringkat ketiga penyakit kronis terbanyak dengan prevalensi 5,6%. Terapi penyakit diabetes memerlukan waktu yang panjang dan memiliki resiko efek samping yang tinggi. Tanaman binahong secara empiris digunakan untuk menurunkan kadar gula darah. Daun binahong memiliki metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang secara ilmiah dapat menurunkan kadar gula darah. **Tujuan:** Penelitian ini menganalisis pengaruh induksi ekstrak etanol daun binahong terhadap penurunan gula darah tikus putih galur Wistar. **Metode:** Desain penelitian adalah *post test control group desaign* yang menggunakan 25 ekor tikus dan dibagi menjadi 5 kelompok. Dilakukan induksi streptozotocin (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/KgBB untuk meningkatkan kadar glukosa pada hewan uji. Kontrol negatif diberikan 0,5% Na-CMC, kontrol positif diberikan glibenklamid, kelompok perlakuan I diberi ekstrak dengan dosis 80 mg/KgBB, kelompok perlakuan II dengan dosis 100 mg/KgBB, dan kelompok perlakuan III dengan dosis 120 mg/KgBB. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setelah penginduksian STZ dan pemeriksaan dilakukan setiap harinya. Kadar glukosa dalam darah dianalisis menggunakan uji statistik *one way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*. **Hasil:** Hasil menunjukkan bahwa setiap kelompok memiliki perbedaan yang signifikan pada efek terapi ($p \leq 0,05$). **Simpulan:** Konsentrasi yang direkomendasikan untuk memberikan efek penurunan kadar gula darah yaitu pada dosis 80 mg/KgBB.

Abstract

Background: Diabetes in Indonesia is the third most common chronic disease, with a prevalence of 5.6%. Diabetes therapy takes a long time and has a high risk of side effects. Bihanong plant is empirically used to lower blood sugar levels. Bihanong leaves have secondary metabolites such as flavonoids, saponins, and tannins that can scientifically lower blood sugar levels. **Objective:** This study analyzed the effect of induction of the ethanol extract of binahong leaves on the decrease in blood sugar of Wistar rats. **Method:** The research design was a *post-test control group design* using 25 rats and divided into five groups. Intraperitoneal induction of streptozotocin (STZ) was performed at a 150 mg/kg BW dose to increase glucose levels in test animals. Negative control was given 0.5% Na-CMC, positive control was given glibenclamide, treatment group I was given extract at a dose of 80 mg/Kg BW, treatment group II at a dose of 100 mg/Kg BW, and treatment group III at a dose of 120 mg/Kg BW. Blood glucose levels were measured after STZ induction, and examination was carried out every day. Glucose levels were analyzed using *one way ANOVA* statistical test and followed by the *Post Hoc LSD* test. **Results:** The results showed that each group had a significant difference in the therapeutic effect ($p \leq 0,05$). **Conclusions:** The recommended concentration to give the effect of lowering blood sugar levels is a dose of 80 mg/Kg BW.

PENDAHULUAN

Pengobatan dengan obat tradisional sudah dilakukan oleh negara berkembang maupun negara maju. Sekitar 60-80% beberapa negara masih menggunakan pengobatan tradisional sebagai pengobatan pertama (Redvers and Blondin, 2020). Perkembangan obat tradisional di berbagai belahan dunia sudah meningkat pesat, di negara-negara Asia mengonsumsi obat tradisional sekitar 40-90% sedangkan negara-negara Eropa dan Amerika penggunaan obat tradisionalnya sekitar 42-70% (Ma et al., 2016). Obat tradisional dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit yang bersifat degeneratif (Wang et al., 2020). Penyakit degeneratif disebabkan penurunan fungsi organ tubuh dan tidak menular. Salah satu penyakit degeneratif adalah diabetes melitus (DM) (Unnikrishnan et al., 2016). DM disebabkan oleh gangguan metabolisme glukosa dalam tubuh dan terjadi kerusakan pada organ pankreas sehingga tidak dapat memproduksi hormon insulin. Terjadi peningkatan gula didalam darah secara signifikan karena jumlah hormon insulin yang dihasilkan sangat minim. Gula didalam darah tidak dapat diubah menjadi energi (Bădescu et al., 2016).

Prevalensi DM di dunia sebesar 1,9 %, dan menjadikan DM dapat penyebab kematian seseorang karena komplikasi (Ligita et al., 2018). Di Indonesia, prevalensi DM pada tahun 2020 sebesar 3,4 % (Khoe et al., 2020). Terapi DM dilakukan dengan mengatur pola hidup dan pola makan serta dapat menggunakan berbagai macam obat-obatan tradisional (Xu et al., 2019). Terdapat beragam jenis tanaman herbal yang mengandung senyawa antidiabetes atau memiliki aktivitas hipoglikemia (Shi et al., 2021). Salah satu tanaman herbal yang memiliki senyawa antidiabetes yaitu daun binahong yang memiliki kandungan flavonoid, asam oleanolik, protein, saponin, dan asam askorbat (Suhadi et al., 2019). Secara empiris tanaman binahong digunakan untuk menurunkan gula darah (Meliyana et al., 2018). Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas daun binahong dalam menurunkan gula darah pada hewan uji tikus galur Wistar dan memberikan bukti saintifik terkait penggunaan daun binahong sebagai antidiabetes.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan desain penelitian *Post Test only Control Group Design*. Objek penelitian berupa hewan tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor dengan berat badan antara 150-200 gram. Teknik pengambilan objek dengan alokasi random. Perlakuan pada hewan uji dibagi dalam 5 kelompok, yaitu: Kelompok kontrol negatif (diberikan 0,5% CMC-Na), kelompok kontrol positif (diberi glibenklamid), kelompok perlakuan 1 (diberi ekstrak dengan dosis 80 mg/KgBB), kelompok perlakuan 2 (diberi ekstrak dengan dosis 100 mg/KgBB), dan kelompok perlakuan 3 (diberi ekstrak dengan dosis 120 mg/KgBB).

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian meliputi etanol 70%, daun binahong yang sudah dideterminasi (No. 12-UMC-2022), akuades, CMC-Na, serbuk magnesium, reagen Mayer, FeCl₃, dan HCl 2 N.

Pembuatan Ekstrak Etanol Binahong

Daun binahong dicuci hingga bersih kemudian di keringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C. Daun binahong yang telah kering diblender hingga menjadi serbuk. Serbuk direndam

menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:4 (Maserasi). Maserasi dilakukan selama 1 minggu, dimana dilakukan pengocokan menggunakan alat *shaker* selama \pm 6 jam setiap harinya. Selanjutnya hasil maserasi ekstrak di evaporator untuk memisahkan dengan pelarut, lalu di *waterbath* hingga menjadi ekstrak kental.

Uji Fitokimia

Ekstrak daun binahong selanjutnya dilakukan uji fitokimia. Uji fitokimia kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin. Uji kandungan flavonoid menggunakan 0,5 gram ekstrak lalu di tambahkan etanol 5 ml selanjutnya ditambahkan 0,5 gram serbuk Mg hingga menjadi warna kuning jingga. Uji senyawa alkaloid dengan 0,5 gram ekstrak kemudian ditambahkan etanol 70% 5 ml lalu ditambahkan pereaksi mayer hingga membentuk endapan putih. Lalu pada uji senyawa tanin menggunakan 0,5 gram ekstrak ditambahkan 5 ml etanol 70% selanjutnya di tambahkan FeCl_3 1% setetes demi tetes hingga terbentuk warna biru tua. Kemudian pada uji senyawa saponin dengan 0,5 gram ekstrak kemudian di tambahkan 5 ml aquades panas, ditunggu hingga dingin, lalu tambahkan HCl 2 N kocok hingga terbentuk buih putih yang konsisten.

Pengkondisian Tikus Menjadi DM

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No. 569-KEP-UB. Hewan uji diaklimatisasi selama 1 minggu dan diberi dengan pakan dan minuman standar. 25 tikus dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing tikus ditempatkan pada satu kandang dengan kondisi udara dan tekanan udara standar. Semua hewan uji dibuat menjadi diabetes menggunakan injeksi streptozotocin secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/KgBB yang dilarutkan dengan buffer sitrat pH 4,5 sampai tikus memiliki kadar glukosa diatas 200 mg/dl.

Induksi Senyawa Pada Hewan Uji

Tikus DM dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (0,5% CMC-Na), kelompok kontrol positif (terapi menggunakan glibenklamid), kelompok ekstrak daun binahong pada konsentrasi 80 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 120 mg/KgBB yang di campurkan dengan CMC-Na 0,5%. Pemeriksaan kadar glukosa dilakukan setelah diinduksi STZ, apabila kadar glukosa diatas 200 mg/dl maka terapi diberikan selama 5 hari sampai kadar glukosa dibawah 100 mg/dl.

Analisis Data

Kadar glukosa dianalisis menggunakan uji statistik *one way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*.

HASIL PENELITIAN

Ekstraksi merupakan metode yang digunakan untuk memisahkan senyawa metabolit sekunder dengan pelarut. Metode ekstraksi yang digunakan yaitu maserasi, metode ini dapat menjaga stabilitas senyawa kimia pada daun binahong (Uğurlu et al., 2020). Daun binahong yang telah di maserasi lalu di saring dan filtrat di evaporasi untuk memisahkan pelarut dengan ekstrak. Setelah itu di uapkan diatas *waterbath* hingga menjadi ekstrak kental. Hasil ekstraksi pada penelitian ini dan jumlah rendemen yang di dapatkan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil ekstraksi

Pelarut	Serbuk + Pelarut yang digunakan	Perubahan Warna Filtrat	Warna Ekstrak Kental	Berat Ekstrak Kental	Rendemen (%)
Etanol 70%	985 gram + 3916 ml	Hijau Tua	Hijau Kehitaman	39,16	3,97 %

Pada penelitian ini dilakukan uji fitokimia dilakukan secara kualitatif untuk mengetahui senyawa aktif yang terdapat pada daun binahong seperti kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin. Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada tabel 2.

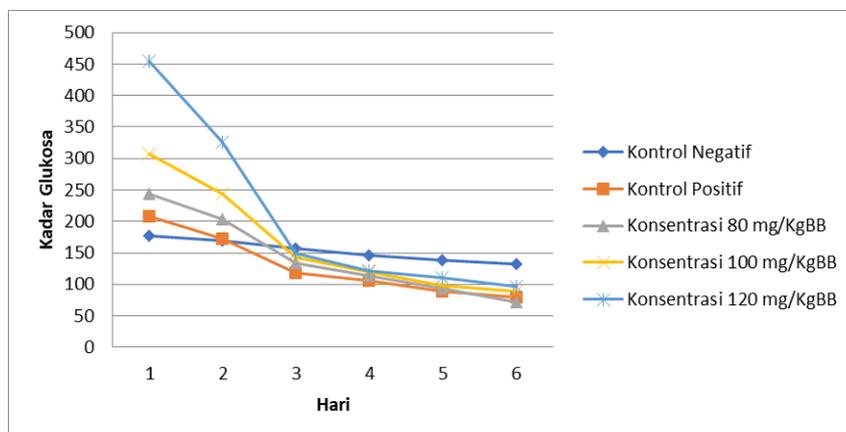
Tabel 2. Hasil uji fitokimia

Pemeriksaan	Hasil	Keterangan
Flavonoid	+	Warna kuning jingga
Alkaloid	-	Tidak terbentuk endapan putih
Tanin	+	Warna biru tua
Saponin	+	Terbentuk busa konsisten

Berdasarkan hasil uji fitokimia tersebut, pada uji flavonoid menghasilkan reaksi positif karena adanya reaksi dari reagen logam Mg dan HCl yang mereduksi inti dari benzopiron sehingga terbentuknya garam flavilum dan menghasilkan warna kuning jingga (Baharuddin, 2019). Selanjutnya pada uji alkaloid hasil negatif menunjukkan bahwa pada uji kualitatif ini tidak dapat mendeteksi adanya senyawa alkaloid dikarenakan HCl dan pereaksi mayer tidak menimbulkan reaksi sehingga tidak terbentuk endapan putih (Habibi et al., 2018). Kemudian pada uji tanin hasil yang positif menunjukkan bahwa penambahan reagen FeCl₃ menimbulkan reaksi dengan ekstrak binahong sehingga terbentuk warna biru tua yang menunjukkan bahwa daun binahong memiliki senyawa polifenol (Harahap and Situmorang, 2021). Lalu pada uji saponin hasil yang didapatkan positif dengan busa yang dihasilkan tidak hilang setelah di diamkan (Ningsih et al., 2018).

Pada penelitian ini uji antidiabetes menggunakan tikus yang telah diinduksi dengan streptozotocin dosis tinggi 150 mg/KgBB diberikan sebanyak 1,6 mL untuk mencapai kadar glukosa ≥ 200 mg/dL. Pemberian streptozotocin harus diberikan dengan dosis yang tepat karena apabila diberikan pada dosis rendah kerusakan sel beta langerhans tidak mencapai target yang diinginkan sedangkan pada dosis tinggi dapat mengakibatkan kematian pada minggu pertama setelah diinduksi (Furman, 2015). Streptozotocin merupakan senyawa diabetogenik yang menghambat produksi dari insulin dengan cara menghambat sel beta pankreas (Grieb, 2016). Sehingga konsentrasi glukosa meningkat atau menyebabkan hiperglikemia. Tikus yang mengalami diabetes diberi terapi dengan 5 perlakuan yaitu diberi ekstrak daun binahong dengan

dosis 80 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 120 mg/KgBB. Kemudian di berikan terapi menggunakan glibenklamid dosis 0,09 mg/KgBB sebagai pembanding, lalu pemberian CMC-Na sebagai kontrol. Hasil dari pemberian senyawa dapat di lihat pada gambar 1.



Gambar 1. Rerata kadar glukosa darah

Hasil rerata kadar glukosa pada gambar 1 menunjukkan bahwa kadar glukosa tertinggi pada kelompok kontrol negatif 132 mg/dL dan rerata kadar glukosa terendah pada kelompok uji konsentrasi 80 mg/KgBB. Hal ini sesuai dengan mekanisme dari streptozotocin yaitu merusak sel beta pankreas dan menghambat sintesis insulin sehingga pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberi terapi menyebabkan penurunan kadar glukosa darah yang lama. Semakin tinggi konsentrasi terapi yang diberikan maka penurunan kadar glukosa darah semakin menurun, tetapi hal ini tidak terjadi dalam penelitian ini. Kelompok dengan konsentrasi 80 mg/KgBB memiliki efektivitas menurunkan kadar glukosa paling baik dibandingkan dengan kelompok positif, konsentrasi 100 mg/kgBB dan konsentrasi 120 mg/KgBB.

Berdasarkan uji statistik normalitas (*Shapiro Wilk*) kadar glukosa darah pada hewan uji yang telah diberi terapi terdistribusi normal darah ($p \geq 0,05$) terdistribusi normal dan pada uji homogenitas (*Levene*) menunjukkan bervariasi homogen ($p \geq 0,05$). Sehingga dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA*, hasil yang di dapatkan menunjukkan kadar glukosa darah berbeda signifikan ($p \leq 0,05$) antara setiap kelompok kontrol negatif, kontrol positif, konsentrasi 80 mg/KgBB, konsentrasi 100 mg/KgBB, dan konsentrasi 120 mg/KgBB.

PEMBAHASAN

Pada hasil pengujian menunjukkan pemberian dosis 80 mg/KgBB lebih efektif menurunkan gula darah dibandingkan dengan dosis 100 dan 120 mg/KgBB. Hal ini terjadi karena adanya kejenuhan reseptor yang menyebabkan penurunan efek terapi obat pada dosis maksimum karena adanya proses partial agonist (Eble, 2018). Selain itu kandungan senyawa flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa dengan kemampuannya sebagai antioksidan, apabila pemberian dengan dosis tinggi mengakibatkan aktivitas dari antioksidan berubah menjadi prooksidan yang dapat merusak sel (Aoiadni et al., 2021). Kandungan flavonoid dalam binahong apabila diberikan dalam jumlah banyak dapat menyebabkan proinflamasi yang menyebabkan inflamasi semakin parah (Zaki et al., 2021). Inflamasi dapat menyebabkan insulin

tidak bekerja dengan baik yang akhirnya akan menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* dan meningkatkan ekspresi *Tumor Necrosis Faktor alfa* akibat dari stress oksidatif karena adanya mediator proinflamasi seperti sitokin (Yao and Narumiya, 2019).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa flavonoid memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah dengan beberapa mekanisme seluler. Adapun beberapa mekanisme tersebut antara lain dapat menghambat peroksidasi lipid, meningkatkan kadar serum HDL, serta mengaktivasi ekspresi PPAR- γ yang dapat meningkatkan penyerapan glukosa dan resistensi insulin pada hewan coba yang diinduksi streptozotocin (Ghorbani, 2017). PPAR- γ merupakan salah satu biomarker yang berperan dalam proses homeostasis glukosa sehingga banyak menjadi target terapi DM (Tabassum & Mahboob, 2018). Selain PPAR- γ , biomarker lainnya yaitu GLUT4, juga ditemukan berperan dalam target terapi DM dengan meningkatkan regulasi GLUT4 hati dan adiposit untuk mengatur ekspresi enzim pada hati yang terlibat dalam proses glikolisis dan glukoneogenesis. Flavonoid memiliki beberapa golongan, dimana naringin merupakan salah satu jenis flavonoid yang dapat meningkatkan GLUT4. Mekanisme lainnya oleh golongan flavonoid, apigenin, ditemukan mampu mengontrol gula darah disertai dengan kemampuannya untuk melindungi organ vital yang rusak bagi penderita DM (Fang et al., 2019). Berbagai mekanisme molekuler dari flavonoid semakin menunjukkan bahwa adanya senyawa ini dalam ekstrak etanol daun binahong berpotensi sebagai kandidat terapi antidiabetes khususnya dalam menurunkan kadar gula darah.

Dalam penelitian ini, senyawa tanin dan saponin ditemukan dalam uji fitokimia ekstrak etanol daun binahong. Tanin merupakan senyawa biomolekuler polifenolik yang didapati pada banyak jenis tumbuhan (Laddha & Kulkarni, 2019). Beberapa contoh tanin, antara lain asam galat, katekin, epikatekin dan proantosinidin dilaporkan mampu menurunkan ekspresi berlebih dari NF- κ B, AMPK, TGF- β , PARP dan IL-6 yang merupakan target utama yang terlibat dalam perkembangan komplikasi diabetes (Mohabbulla Mohib et al., 2016). Senyawa lainnya, saponin, juga berpotensi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes. Menurut penelitian sebelumnya, total saponin yang dimiliki oleh tanaman *Stauntonia chinensis* dengan mekanisme melalui regulasi jalur pensinyalan IRS-1/PI3K/AKT dan ekspresi GLUT4. Adanya aktivasi jalur pensinyalan AMPK/ACC juga merupakan salah satu mekanisme yang dimiliki oleh senyawa saponin sebagai antidiabetes (Xu et al., 2018). Dengan adanya beberapa mekanisme kerja yang dimiliki oleh tanin dan saponin menunjukkan bahwa kedua senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun binahong dalam penelitian ini juga berpotensi sebagai kandidat antidiabetes.

SIMPULAN

Hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa efek ekstrak daun binahong mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur Wistar yang telah diinduksi dengan streptozotocin. Kemudian, terapi yang memberikan efek paling baik yaitu ekstrak daun binahong dengan dosis 80 mg/KgBB.

SARAN

Perlu adanya pembuktian lebih dalam terkait dengan mekanisme aksi senyawa aktif terhadap protein dan reseptor yang memiliki peran penting dalam penurunan gula darah pada tikus putih jantan galur Wistar.

REFERENSI

- Aoiadni, N., Ayadi, H., Jdidi, H., Naifar, M., Maalej, S., Makni, F.A., El Feki, A., Fetoui, H., Koubaa, F.G., 2021. Flavonoid-rich fraction attenuates permethrin-induced toxicity by modulating ROS-mediated hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction ex vivo and in vivo in rat. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 28, 9290–9312. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11250-9>
- Bădescu, S.V., Tătaru, C., Kobylinska, L., Georgescu, E.L., Zahiu, D.M., Zăgrean, A.M., Zăgrean, L., 2016. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J. Med. Life* 9, 120–125.
- Baharuddin, M., 2019. Skrining fitokimia senyawa metabolit sekunder dari ekstrak etanol buah delima (*Punica granatum* L.) dengan metode uji warna. *Media Farm.* 13, 36–41. <https://doi.org/10.32382/mf.v13i2.880>
- Eble, J.A., 2018. Titration ELISA as a Method to Determine the Dissociation Constant of Receptor Ligand Interaction. *J. Vis. Exp. JoVE.* <https://doi.org/10.3791/57334>
- Fang, J.-Y., Lin, C.-H., Huang, T.-H., & Chuang, S.-Y. (2019). In Vivo Rodent Models of Type 2 Diabetes and Their Usefulness for Evaluating Flavonoid Bioactivity. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/nu11030530>
- Furman, B.L., 2015. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 70, 5.47.1-5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Ghorbani, A. (2017). Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 305–312.
- Grieb, P., 2016. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism. *Mol. Neurobiol.* 53, 1741–1752. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9132-3>
- Habibi, A.I., Firmansyah, R.A., Setyawati, S.M., 2018. Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). *Indones. J. Chem. Sci.* 7, 1–4. <https://doi.org/10.15294/ijcs.v7i1.23370>
- Harahap, S.N., Situmorang, N., 2021. Skrining fitokimia dari senyawa metabolit sekunder buah jambu biji merah (*Psidium guajava* L.). *EduMatSains J. Pendidik. Mat. Dan Sains* 5, 153–164. <https://doi.org/10.33541/edumatsains.v5i2.2204>
- Khoe, L.C., Wangge, G., Soewondo, P., Tahapary, D.L., Widyahening, I.S., 2020. The implementation of community-based diabetes and hypertension management care program in Indonesia. *PLOS ONE* 15, e0227806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227806>
- Laddha, A. P., & Kulkarni, Y. A. (2019). Tannins and vascular complications of Diabetes: An update. *Phytomedicine*, 56, 229–245. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.10.026>
- Ligita, T., Wicking, K., Harvey, N., Mills, J., 2018. The profile of diabetes healthcare professionals in Indonesia: a scoping review. *Int. Nurs. Rev.* 65, 349–360. <https://doi.org/10.1111/inr.12418>
- Ma, Y., Zhou, K., Fan, J., Sun, S., 2016. Traditional Chinese medicine: potential approaches from modern dynamical complexity theories. *Front. Med.* 10, 28–32. <https://doi.org/10.1007/s11684-016-0434-2>
- Meliyana, Y., Sudiastuti, S., Nugroho, R.A., 2018. Pengaruh rebusan daun binahong (*anredera cordifolia*) terhadap kualitas spermatozoa mencit (*mus musculus* L.) diabetes. *BIOPROSPEK J. Ilm. Biol.* 11, 32–40.
- Mohabbulla Mohib, M., Fazla Rabby, S. M., Paran, T. Z., Mehedee Hasan, M., Ahmed, I., Hasan, N., Abu Taher Sagor, M., & Mohiuddin, S. (2016). Protective role of green tea on diabetic nephropathy—A review. *Cogent Biology*, 2(1), 1248166.

-
- Ningsih, A.W., Nurrosyidah, I.H., Hisbiyah, A., 2018. Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Rendemen dan Skrining Fitokimia. *J. Pharm.-Care Anwar Med.* 2, 49–57. <https://doi.org/10.36932/jpcam.v2i2.27>
- Redvers, N., Blondin, B., 2020. Traditional Indigenous medicine in North America: A scoping review. *PloS One* 15, e0237531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237531>
- Shi, L., Fonseca, V., Childs, B., 2021. Economic burden of diabetes-related hypoglycemia on patients, payors, and employers. *J. Diabetes Complications* 35, 107916. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107916>
- Suhadi, A., Rizarullah, R., Feriyani, F., 2019. Simulasi docking senyawa aktif daun binahong sebagai inhibitor enzim aldose reductase. *Sel J. Penelit. Kesehat.* 6, 55–65. <https://doi.org/10.22435/sel.v6i2.1651>
- Tabassum, A., & Mahboob, T. (2018). Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation on visfatin, advanced glycation end products, and renal oxidative stress in obesity-induced type 2 diabetes mellitus. *Human & Experimental Toxicology*, 37(11), 1187–1198. <https://doi.org/10.1177/0960327118757588>
- Uğurlu, S., Okumuş, E., Bakkalbaşı, E., 2020. Reduction of bitterness in green walnuts by conventional and ultrasound-assisted maceration. *Ultrason. Sonochem.* 66, 105094. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105094>
- Unnikrishnan, R., Anjana, R.M., Mohan, V., 2016. Diabetes mellitus and its complications in India. *Nat. Rev. Endocrinol.* 12, 357–370. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.53>
- Wang, J., Ma, Q., Li, Y., Li, P., Wang, M., Wang, Tieshan, Wang, C., Wang, Ting, Zhao, B., 2020. Research progress on Traditional Chinese Medicine syndromes of diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* 121, 109565. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109565>
- Xu, Y.X.Z., Xi, S., Qian, X., 2019. Evaluating Traditional Chinese Medicine and Herbal Products for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2019, 9182595. <https://doi.org/10.1155/2019/9182595>
- Xu, J., Wang, S., Feng, T., Chen, Y., & Yang, G. (2018). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total saponins from *Stauntonia chinensis* in diabetic db/db mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(12), 6026–6038.
- Yao, C., Narumiya, S., 2019. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 176, 337–354. <https://doi.org/10.1111/bph.14530>
- Zaki, A.A., Xu, X., Wang, Y., Shie, P.-H., Qiu, L., 2021. A new anti-inflammatory flavonoid glycoside from *tetraena aegyptia*. *Nat. Prod. Res.* 35, 1985–1990. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1650356>