

Activity of Ethanol Extract of Kate Mas Leaves in Wistar Rats with Insulin Resistance

Elis Susilawati*, Nazar Syihabbudin, and Marita Kaniawati

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, West Java, Indonesia

Abstract

Euphorbia heterophylla (kate mas) exhibits blood glucose-lowering activity and possesses anti-oxidant and anti-inflammatory properties. This research aims to explore the potential of ethanol extract from *Euphorbia heterophylla* Desf (EEH) leaves as an insulin resistance antagonist in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in rats induced by a diet high in carbohydrates, fats, and 30% fructose. The research method was conducted in vivo using 24 white male Wistar rats, divided into six groups: normal group, negative control, positive control, EEH 50, 100, and 200 mg/KgBW groups by conducting blood glucose level tests, the insulin tolerance test (ITT), and pancreatic cell histopathology. The results showed that EEH reduced blood glucose levels in all groups compared to the negative control group. EEH 50 mg/kgBW significantly improved insulin sensitivity (3.95 ± 0.53) compared to the negative control group (1.24 ± 0.98). The pancreatic histology showed EEH reduced the number of pancreatic cell necrosis in all test groups compared to the negative control group. In conclusion, EEH has the potential to be further explored for its activity in improving insulin sensitivity.

Keywords: Blood glucose level, *Euphorbia heterophylla*, insulin resistance, ITT

Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kate Mas (*Euphorbia heterophylla* Desf.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Resistensi Insulin

Abstrak

Euphorbia heterophylla. Desf (kate mas) menunjukkan aktivitas penurunan glukosa darah, serta memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi ekstrak etanol daun *Euphorbia heterophylla* Desf (EEH) sebagai anti resistensi insulin dalam pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) pada tikus yang diinduksi makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa 30%. Metode penelitian dilakukan secara *in vivo* menggunakan 24 tikus jantan putih galur wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, EEH 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 200 mg/Kg BB dengan melakukan tes kadar glukosa darah (KGD), pengukuran konstanta tes toleransi insulin (KTTI) dan histopatologi sel pankreas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEH pada semua kelompok dapat menurunkan KGD ($92,25 \text{ mg/dL} \pm 7,04$ untuk 50 mg/KgBB; $99,75 \text{ mg/dL} \pm 13,57$ untuk 100 mg/Kg BB; $117,00 \text{ mg/dL} \pm 0,85$ untuk 200 mg/Kg BB; dan $89,00 \text{ mg/dL} \pm 5,34$ untuk metformin) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($132,00 \text{ mg/dL} \pm 7,16$). EEH 50 mg/Kg BB secara signifikan dapat meningkatkan sensitivitas insulin ($3,95 \pm 0,53$) dibandingkan dengan kelompok negatif ($1,24 \pm 0,98$). Hasil histologi pankreas menunjukkan EEH pada semua kelompok uji dapat menurunkan jumlah nekrosis sel pankreas dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kesimpulannya, EEH memiliki potensi untuk dieksplorasi lebih lanjut untuk aktivitas dalam meningkatkan sensitivitas insulin.

Kata Kunci: Kadar glukosa darah (KGD), *Euphorbia heterophylla*, resisten insulin, tes toleransi insulin

Article History:

Submitted 02 December 2024

Revised 14 January 2025

Accepted 06 February 2025

Published 12 February 2025

*Corresponding author:

elis.susilawati@bku.ac.id

Citation:

Susilawati, E.; Syihabbudin, N.; Kaniawati, M. Activity of Ethanol Extract of Kate Mas Leaves in Wistar Rats with Insulin Resistance. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2025: Vol. 12 Suppl. 2 : 74-80.

1. Pendahuluan

Masyarakat kini mengalami perubahan dalam distribusi pangan global dan pola aktivitas fisik, yang mengarah pada gaya hidup Barat dengan kebiasaan makan tinggi lemak dan karbohidrat yang berdampak meningkatkan risiko berbagai gangguan metabolik salah satunya diabetes mellitus tipe 2 (DMT2).¹ Secara global sekitar 537 juta orang dalam rentang umur 20-79 tahun hidup berdampingan dengan diabetes dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 783 juta orang pada tahun 2045. Di Asia Tenggara, penderita diabetes menyentuh angka 90 juta orang yang diperkirakan akan meningkat hingga 151 juta orang pada tahun 2045. Di Indonesia pada tahun 2021 sebanyak 19,5 juta orang menderita diabetes mellitus yang sebagian besarenderitanya diatas umur 40 tahun.²

DMT2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya.³ Gangguan sekresi insulin terhadap DMT2 karena adanya gangguan fungsi sel β dan penurunan jumlah sel beta pada organ pankreas sehingga insulin yang dihasilkan mengalami resistensi terhadap metabolisme penyerapan glukosa.⁴

Pengobatan alternatif dengan obat herbal semakin menarik perhatian pasien diabetes. Banyak herbal yang diklaim dapat menurunkan kadar glukosa darah, sehingga berpotensi meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi ketergantungan pada obat konvensional. Namun, pemilihan herbal harus mempertimbangkan beberapa faktor, seperti tahap perkembangan diabetes, jenis penyakit penyerta, ketersediaan, keterjangkauan, dan profil keamanan herbal.⁵ Tanaman obat tetap relevan dan berperan penting dalam perawatan kesehatan manusia. Lebih dari 1200 tanaman telah diklaim sebagai obat diabetes, dan lebih dari 400 tanaman serta 700 resep dan senyawa telah dievaluasi secara ilmiah untuk pengobatan diabetes tipe 2.^{6,7}

Metformin dikembangkan berdasarkan senyawa biguanida dari tanaman *Galega officinalis* atau lilac Prancis sebagai ramuan antidiabetik, dan sekarang menjadi obat lini pertama untuk DMT2.⁸ Obat herbal mengandung beragam senyawa bioaktif dan dapat memiliki banyak mekanisme pada kerja insulin, produksi insulin dan atau keduanya,⁶ yang banyak diharapkan dapat berperan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan diabetes, terutama untuk membantu mengelola kadar gula darah dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Penggunaan tanaman sebagai pengobatan alternatif telah banyak dilakukan oleh masyarakat karena bahan, proses hingga ke penggunaannya lebih mudah dan efek samping yang dihasilkan relatif rendah.⁹

Kate Mas atau Kastrol dengan nama latin *Euphorbia heterophylla* Desf. merupakan tanaman yang digunakan oleh masyarakat kampung Cibayawak Desa Cintaasih Kecamatan Cipongkor Kabupaten Bandung Barat. Secara empiris tanaman ini biasa digunakan untuk obat pencahar, antiinflamasi dan antibakteri. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *E. heterophylla* memiliki aktivitas anti-inflamasi, penyembuhan luka, antioksidan, antelmintik, *antinociceptive*, dan antibakteri.^{10,11} *Euphorbia heterophylla* memiliki aktivitas penghambatan α -amylase,¹² menurunkan kadar glukosa pada tikus yang diinduksi aloksan, antiinflamasi dan antioksidan,¹³ mengurangi peradangan dan stres oksidatif.¹⁴ Kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi memiliki aktivitas pada tanaman ini yaitu alkaloid, fenolik, steroid, tanin dan terpenoid.^{9,11}

Secara umum, bagian tanaman yang sering digunakan adalah bagian daun, karena sebagian besar kandungan dalam tanaman terdapat di dalam daun seperti nutrisi dan senyawa bioaktif. Namun, penelitian tentang pengaruh tanaman *E. heterophylla* terhadap resistensi insulin belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun *E. heterophylla* terhadap tikus yang mengalami resistensi insulin dengan pemberian makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa yang berdampak terhadap penyakit diabetes mellitus (DM).

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah grinder, *moisture balance*, oven, alat gelas (Pyrex®), tanur, krus, cawan penguap, *rotary evaporator* (IKA®), *water bath*, oven, kompor, sonde oral, kandang tikus, alat bedah steril, glucometer (Glucodr®), strip glukosa darah (Glucodr®), dan timbangan analitik (Mettler Toledo®).

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun *E. Heterophylla* Desf., fruktosa, Na-CMC, aquadest, tepung ikan, tepung terigu (Segitiga Biru®), tepung beras (Rose Brand®), tepung kacang hijau, tepung jagung (Maizenaku®), insulin (Novomix®), etanol 96%, pereaksi dragendorff, pereaksi mayer, pereaksi wagner, kloroform, amonia, serbuk Mg, HCl p.a, NaOH, pereaksi FeCl₃ 1%, pereaksi gelatin, asam asetat anhidrat, dan asam sulfat. Hewan penelitian yang digunakan adalah tikus jantan (*Rattus novvergicus*) galur Wistar dengan rata-rata bobot 180–200 g yang diperoleh dari peternakan AnakMami Cimahi,

Bandung.

2.3. Prosedur

2.3.1. Penyiapan ekstrak *E. heterophylla*

Daun *E. heterophylla* diperoleh dari Kampung Cibayawak, Desa Cintaasih, Kecamatan Cipongkor, Kabupaten Bandung Barat, Provinsi Jawa Barat. Di determinasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Padjajaran, Bandung No: 19/HB/11/2023. Daun *E. heterophylla* disortasi basah, kemudian di keringkan dengan menggunakan oven listrik dengan suhu 45°C selama 24 jam. Simplisia kering dimasukkan kedalam wadah tertutup rapat kedap udara.¹⁵

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk simplisia 1 kg daun *E. heterophylla* dimasukkan ke dalam maserasi, ditambahkan 10 L etanol 96% untuk direndam selama 6 jam pertama dan sesekali diaduk, lalu didiamkan selama 18 jam. Maserat disaring dengan filtrasi dan dikumpulkan residunya. Residu dimaserasi kembali sebanyak 2 kali dengan 5 L etanol 96%, setiap maserasi diperlakukan dengan sama. Semua maserat dikumpulkan, kemudian dievaporasi hingga ekstrak kental menggunakan rotary evaporator (IKA®). Rendemen hasil ekstraksi dihitung dalam bentuk persentase massa (b/b).¹⁵

2.3.2. Uji efek resistensi insulin

Pengujian resistensi insulin telah mendapatkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Universitas Padjajaran dengan nomor: 88/UN6.KEP/EC/2024. Hewan uji tikus sebanyak 24 ekor diaklimatisasi selama 7 hari, kemudian dibagi menjadi 6 kelompok yaitu: kelompok normal (pakan normal+Na-CMC 0,5%); kelompok negatif (pakan induksi: tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa 30%); kelompok positif (pakan induksi+ fruktosa 30%+ metformin 45 mg/KgBB); kelompok uji 1 (pakan induksi+ fruktosa 30%+EEH 50mg/KgBB); kelompok uji 2 (pakan induksi+fruktosa 30%+EEH 10mg/KgBB) dan kelompok uji 3 (pakan induksi+fruktosa 30%+EEH 200mg/KgBB). Penelitian dilakukan dengan metode preventif berfokus pada pencegahan timbulnya resistensi insulin. Dengan memberikan pakan induksi, ekstrak, dan metformin diberikan bersamaan. Sehingga dapat memberikan gambaran terhadap pencegahan atau mengurangi risiko perkembangan diabetes tipe 2.

Pengukuran KGD dilakukan pada hari ke-0, 15, 30, 45, dan 60. Ujung ekor tikus dibersihkan dengan alkohol 70% yang sebelumnya telah dipuasakan sela-

ma 18 jam,^{16,17} lalu ditusuk dengan jarum kecil hingga mengeluarkan darah setiap hewan sebanyak lima kali yaitu pada hari ke 0, 15, 30, 45, dan 60. *Strip* tes dipenuhi dengan darah yang keluar, dan ditunggu hingga muncul angka pada monitor *glucometer*. Prinsip kerja dari glucometer ketika darah masuk ke dalam *strip* tes glukosa akan bereaksi dengan enzim yang terdapat pada *strip* tes yaitu glukosa oksidase atau glukosa dehidrogenase yang menghasilkan peroksida hidrogen (H₂O₂). Setelah terbentuk H₂O₂, elektroda yang terdapat pada strip tes akan mengukur arus listrik yang dihasilkan sebanyak dengan kadar glukosa dalam darah.¹⁸

Pengukuran KTTI dilakukan pada hari ke-60. Tikus dipuasakan selama 18 jam, dengan kadar glukosa darah diukur pada T0, kemudian diberikan insulin 0,1µ/KgBB secara intraperitoneal. Kadar glukosa darah kemudian diukur setiap 15 menit selama 60 menit.

Nilai KTTI di hitung dengan mengalikan koefisien regresi dengan 100. Sensitivitas insulin diwakili oleh nilai yang diperoleh yaitu nilai *k* yang rendah menunjukkan sensitivitas yang rendah dan sebaliknya nilai *k* yang tinggi menunjukkan sensitivitas yang tinggi.¹⁹ Kemudian, hewan uji dikorbankan dan diambil organ pankreasnya untuk analisis histologi.

Data yang diperoleh dari hasil pengujian, diolah menggunakan statistika dengan metode *One Way Anova* dengan uji lanjutan *Post Hoc Test* LSD menggunakan SPSS 24.0 tahun 2016.

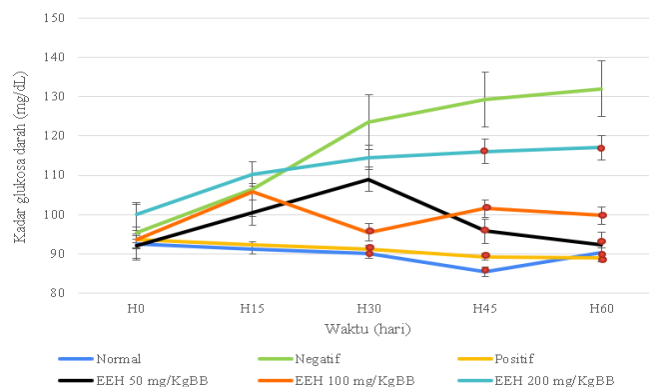
3. Hasil

Daun *E. Heterophylla* yang diekstraksi menggunakan etanol 96% menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 11,41%, hasil ini sesuai dengan syarat rendemen ekstrak pada Farmakope Herbal Indonesia II Tahun 2017 yaitu hasilnya tidak kurang dari 10%.¹⁵

3.1. Hasil pengukuran kadar glukosa darah

Hasil pengukuran kadar glukosa darah menunjukkan bahwa kelompok normal, kelompok kontrol positif dan EEH 100 mg/KgBB berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif pada hari 30. Sedangkan pada hari 45 sampai hari 60 semua kelompok uji EEH dan kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok negatif (Gambar 1).

Namun, jika dibandingkan dari persen kenaikan KGD, kelompok EEH 50 mg/KgBB lebih mendekati kelompok kontrol positif sebesar -1,37%, kelompok EEH 100 mg/KgBB sebesar 4,77%, dan kelompok EEH 200 mg/KgBB sebesar 2,45%. Berdasarkan hasil



Gambar 1. Efek EEH terhadap kadar glukosa darah dari hari ke-0 sampai hari ke-60 (n=5). Lingkaran merah menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif.

tersebut menunjukkan bahwa EEH dapat menurunkan KGD pada tikus yang diberikan induksi pakan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa 30%.

3.2. Hasil konstanta tes toleransi insulin (KTTI)

Hasil KTTI menunjukkan bahwa kelompok normal, kelompok kontrol positif ($4,40 \pm 1,38$) dan EEH 50 mg/KgBB ($3,95 \pm 0,53$) berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Sedangkan, untuk EEH 100 mg/KgBB dan EEH 200 mg/KgBB menunjukkan perbedaan namun belum berbeda secara signifikan (Gambar 2).

Kelompok kontrol negatif memiliki nilai KTTI paling rendah dari semua kelompok dan kelompok kontrol negatif memiliki nilai KTTI yang tinggi. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa EEH dapat meningkatkan KTTI pada tikus yang diberikan induksi pakan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa 30%.

3.3. Hasil histologi pankreas

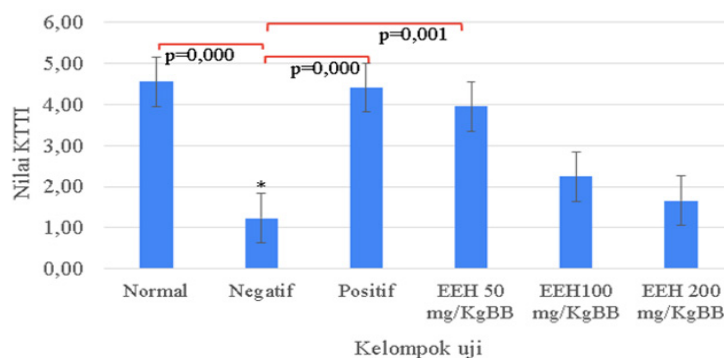
Hasil histologi pada pankreas menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif berbeda signifikan pada semua kelompok. Hal tersebut memperlihatkan bahwa kelompok kontrol negative mengalami jumlah nekrosis sel paling tinggi. Sedangkan pada kelompok kontrol positif dan kelompok uji EEH mengalami jumlah sel

nekrosis lebih rendah. (Gambar 3). Hasil tersebut lebih jelas digambarkan pada hasil histologi menggunakan pewarnaan HE pembesaran $400\times$ (Gambar 4).

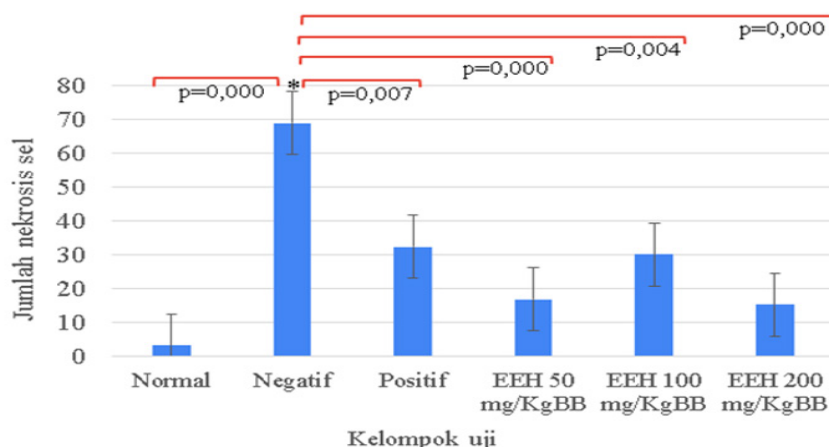
4. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dan dosis efektif EEH terhadap resistensi insulin pada tikus yang diinduksi dengan makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa 30%. Parameter yang diukur KGD, KTTI, dan histologi pankreas.

Kadar glukosa darah adalah ukuran jumlah glukosa yang ada dalam darah. Glukosa darah merupakan gula yang ditemukan dalam darah dan disimpan di otot rangka dan hati sebagai glikogen. Hati berfungsi sebagai penyangga penting glukosa darah.²⁰ Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pakan induksi yang digunakan dalam penelitian dapat meningkatkan KGD. Konsumsi tinggi karbohidrat, lemak dan fruktosa berdampak terhadap gangguan metabolisme glukosa, sensitifitas insulin, dan perubahan fungsional serta morfologi pankreas.^{21,22} Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya ekstrak etil asetat *E. heterophylla* dapat menghambat enzim α -glukosidase dapat membatasi kadar glukosa darah dengan memperlambat atau menunda proses hidrolisis dan absorpsi karbohidrat namun belum lebih baik daripada akarbosa.²³



Gambar 2. Efek EEH pada KTTI hari ke-60 (n=5). Tanda bintang menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif



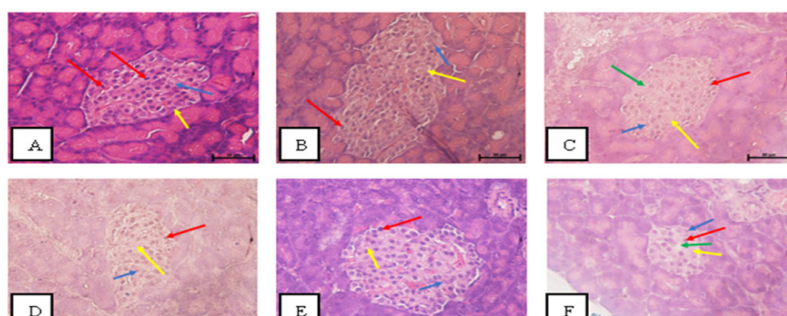
Gambar 3. Efek EEH pada jumlah nekrosis sel pankreas hari ke-60 (n=5). Tanda bintang menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif

Dari hasil KTTI menunjukkan bahwa *E. heterophylla* EEH 50mg/KgBB memiliki nilai KTTI yang paling baik dibandingkan dengan dosis 100 dan 200 mg/KgBB. Penelitian ini sesuai dengan sebelumnya bahwa dosis yang lebih rendah dapat memberikan efek lebih baik dalam mengelola kadar glukosa darah dimana ekstrak air dari *E. heterophylla* pada dosis 150 mg/kg memberikan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.¹³

Nilai KTTI yang lebih tinggi berkorelasi dengan peningkatan sensitivitas insulin yang lebih baik, yang penting untuk identifikasi dan pengelolaan individu yang berisiko diabetes.^{24,25} Kelompok kontrol positif yang diberikan metformin memiliki nilai KTTI yang paling baik. Di mana, metformin obat yang paling umum digunakan untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada kondisi resistensi insulin melalui berbagai mekanisme, terutama dengan meningkatkan ekspresi GLUT4, memodulasi jalur signaling insulin, dan membantu mengendalikan kadar glukosa darah serta berkontribusi pada perbaikan resistensi insulin, yang merupakan kunci dalam pengelolaan diabetes tipe 2.²⁶

Dari hasil histologi pankreas menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki jumlah nekrosis sel paling banyak. Hal ini, disebabkan karena makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa dapat menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas yang berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin. Pada awalnya, sel β merespon tingginya KGD dengan memproduksi insulin dalam jumlah berlebihan sehingga menyebabkan hiperinsulinemia. Namun, seiring waktu, sel β mengalami kesulitan dalam merespons KGD yang tinggi, dapat menyebabkan gangguan dalam transduksi sinyal insulin berujung pada aktivasi jalur caspase dan peningkatan kadar ceramid, yang menginduksi apoptosis pada sel β , diikuti dengan kerusakan sel β di pankreas.^{27,28}

Berdasarkan hasil pengukuran KGD, KTTI, dan histologi pada sel pankreas menunjukkan bahwa dosis EEH 50 mg/KgBB memiliki efek yang baik terhadap peningkatan sensitivitas insulin pada tikus wistar yang diinduksi pakan induksi: tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa 30% dibandingkan dengan kelompok negatif. Diketahui bahwa EEH mengandung senyawa flavonoid yang diduga memiliki sifat antidiabetes, yaitu



Gambar 4. Efek EEH terhadap pemeriksaan histologi dengan pewarnaan HE pembesaran 400x, A = kelompok normal; B = kelompok negatif ; C = kelompok positif (Metformin 45 mg/Kg BB); D = EEH 50 mg/Kg BB; E = EEH 100 mg/Kg BB; F = EEH 200 mg/Kg BB.

- : Sel Alpha
- : Sel Beta
- : Nekrosis
- : Vakuolisasi

kalkon. Kalkon berfungsi mirip dengan α -glucosidase, yang dapat mengatur keseimbangan glukosa dalam darah, sehingga berpotensi menurunkan risiko terjadinya resistensi insulin.²⁹ Namun, penggunaan *E. heterophylla* perlu kehati-hatian untuk tujuan pengobatan, penelitian sebelumnya melaporkan bahwa penggunaan ekstrak dengan dosis tinggi *E. heterophylla* dapat menyebabkan kerusakan organ vital yang fatal pada rentang dosis 2000-4000 mg/kgBB.³⁰

5. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ekstrak etanol daun *E. heterophylla* terbukti efektif dalam menghambat resistensi insulin pada tikus jantan Wistar yang diinduksi dengan makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan fruktosa dengan dosis efektif yaitu 50 mg/Kg BB.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak manapun.

Referensi

1. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF MM. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502.
2. IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas.; 2021.
3. Prasad RB, Groop L. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes*. 2015; 6(1):87-123.
4. Satin LS, Butler PC, Ha J SA. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*. 2015;42:61-77.
5. Choudhury H, Pandey M, Hua CK, et al. An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *J Tradit Complement Med*. 2018;8(3):361-76.
6. Chang CLT, Lin Y, Bartolome AP, Chen YC, Chiu SC, Yang WC. Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: Chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
7. Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H, Adeghate E. Medicinal Chemistry of the Anti-Diabetic Effects of *Momordica Charantia*: Active Constituents and Modes of Actions. *Open Med Chem J*. 2011;5(Suppl 2):70-7.
8. Oubré AY, Carlson TJ, King SR, Reaven GM. From plant to patient: An ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(5):614-7.
9. Hilma R, Gustina N, Nurlaili, Syahri J. Isolation, Characterization, in Vitro and in Silico Antidiabetic Activity of Bioactive Compound of Katemas Leaves (*Euphorbia heterophylla* L.). *Proceedings of the International Conference of CELSciTech 2019 - Science and Technology*. 2019;190:100-5.
10. da Silva UP, de Sousa BL, Agrizzi AP, Mantovani HC, Leite JPV, Varejão EVV. Extracts from *Euphorbia heterophylla* naturally grown in Brazil – Chemical constitution and bioactivities. *South African J Bot*. 2021;142:486-94.
11. Adjémé NM, Kalo M, and Soro Y. Phytochemical study and antioxidant activities of leaves of *Euphorbia heterophylla* L. (*Euphorbiaceae*). *J Mater Environ Sci*. 2023;14(4):462-74.
12. Divya S, Sathish M, Govindaraj V, Megala M. Phytochemical evaluation and in-vitro alpha amylase inhibitory activity on leaves of *Euphorbia heterophylla* Linn. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2018;9(1):55-60.
13. Annapurna A, Hatware K. Effect of Aqueous Extract of *Euphorbia heterophylla* on Blood Glucose Levels of Alloxan Induced Diabetic Rats. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2014;4(3):669-72.
14. Raza A, Mushtaq MN, Hassan S, Sharif A, Akhtar B, Akhtar MF. Mitigation of Diabetes Mellitus Using *Euphorbia helioscopia* Leaf Ethanolic Extract by Modulating GCK, GLUT4, IGF, and G6P Expressions in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Res*. 2024;2024: 5497320.
15. Kemenkes RI. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kemenkes RI; 2017.
16. Islamiyati R, Lina RN. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Herba Anting-anting (*Acalypha indica* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit yang diinduksi Fruktosa. *Cendekia J Pharm*. 2019;3(1):12-7.
17. Lina RN, Wijaya HM, Fuadah S. Aktivitas Infusa Daun Pisang Susu (*Musa acuminata* Colla) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Sains Med*. 2022;1(1):49-55.
18. Wang J. Electrochemical Glucose Biosensors. *Chem Rev*. 2008;108(2): 814-25.
19. Susilawati E, Selifiana N, Aligita W, Fionna E, Tinggi S, Bandung F. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kerebau (*Callicarpa longifolia* Lamk.). *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 2018; 2 (1):1-7.
20. Samsuri DA, Samsuri S, Kendran AAS. Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Ragi Tape. *Indones Med Veterinus*. 2020;9(4):531-9.
21. Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smaglyi I.V., Nosarev A.V., Petrova I.V., Gusakova S.V., Popov O.S., Vasilev V.N. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):14-20.
22. Mutiyani M, Soeatmadji DW, Sunindya BR. Effect of High Carbohydrate Diet and High Fat Diet on Blood Glucose and Beta Cell Pancreas Density in Wistar Rats. *Indonesian Journal of Human Nutrition*. 2014;1(2):106-13.
23. Hilma R, Gustina N, Syahri J. Pengukuran Total Fenolik, Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Etal Asetat Daun Katemas (*Euphorbia heterophylla* L.) Secara In Vitro dan In Silico Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *Alchemy J Penelit Kim*. 2020;16(2):240.
24. Muniyappa R, Madan R, Varghese RT. Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. *InEndotext [Internet]* 2021. MDText. com, Inc.
25. Rudvik A, Månsson M. Evaluation of surrogate measures of insulin sensitivity - Correlation with gold standard is not enough. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):1-8.
26. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V.

- Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
27. Sulistyomigrum. E. Tinjauan Molekular Dan Aspek Klinis Resistensi Insulin. *Mandala of Health.* 2010;4(2):131-8.
 28. Sulaeman A, Susilawati E, Kaniawati M, Mustofa I, Sani Y. Impact of a diet rich in carbohydrates, fats, and fructose on insulin resistance development. *Pharm Educ.* 2024;24(2):121-6.
 29. Alfaridz F, Amalia R. Klasifikasi Dan Aktivitas Farmakologi Dari Senyawa Aktif Flavonoid. *Farmaka.* 2022;16(3):1-9.
 30. Nalule AS, Afayoa M, Mali B, Majidu M. Acute oral toxicity of *Euphorbia heterophylla* Linn. ethanolic extract in albino mice. *African J Pharm Pharmacol.* 2017;11(1):1-9.