



Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya Jepang Terhadap Kadar Gula Darah Pada Tikus Wistar Model Sindrom Metabolik

Farah Nur Adiba^{1*}, R. Prihandjojo Andri Putranto², Martini², Danus Hermawan²

Afiliasi:

1. Fakultas Kedokteran,
Universitas Sebelas Maret, Jl.
Ir. Sutami No. 36, Kentingan,
Jebres, Surakarta, Jawa
Tengah, 57126, Indonesia.
2. Laboratorium Biokimia,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Sebelas Maret, Jl.
Ir. Sutami No. 36, Kentingan,
Jebres, Surakarta, Jawa
Tengah, 57126, Indonesia.

Korespondensi: Farah Nur Adiba,
mailto:farahnuradiba@student.uns.
ac.id, Faculty of Medicine, Sebelas
maret university, Kentingan Jl. Ir.
Sutami No.36, Kec. Jebres, Kota
Surakarta, Jawa Tengah, 57126

Received: 07/12/2022
Accepted: 24/02/2023
Published: 16/05/2023



ABSTRAK

Pendahuluan : Sindrom metabolik telah diasosiasikan sebagai kumpulan gangguan metabolik yang terjadi secara simultan dan berisiko memicu terjadinya penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus. Salah satu indikator sindrom metabolik adalah kenaikan kadar glukosa darah melebihi normal. Daun Pepaya Jepang (*Cnidoscopus aconitifolius*) mengandung fitokimia yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstra daun Pepaya Jepang terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar model sindrom metabolik

Metode : Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik menggunakan tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) albino berjumlah 35 sampel yang telah diberi diet *High-Fat High-Fructose* dan injeksi STZ-NA untuk membuat model sindrom metabolik. Tikus sindrom metabolik ini dibagi menjadi lima kelompok (K1-K5) dan setiap kelompok berjumlah tujuh tikus. K1 dan K2 merupakan kelompok kontrol negatif dan positif, sementara K3-K5 adalah kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak daun Pepaya Jepang masing-masing adalah 150mg/KgBB, 300mg/KgBB, dan 450mg/KgBB.

Hasil : Setelah diberi ekstrak daun Pepaya Jepang selama empat pekan, ketiga kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Sedangkan pada kelompok kontrol, terjadi penambahan kadar glukosa darah.

Simpulan : Ekstrak daun Pepaya Jepang memiliki pengaruh untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus Wistar model sindrom metabolik

Kata Kunci : Sindrom Metabolik, Glukosa Darah, *Cnidoscopus aconitifolius*, tikus Wistar

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome has been associated with metabolic disorder that co-occurs and triggers cardiovascular disease and diabetes mellitus. One indicator of metabolic syndrome is an increase in blood glucose levels that exceeds normal. *Cnidoscopus aconitifolius* leaves contain phytochemicals that potentially can lower blood glucose levels. This study aims to determine the effect of giving extra *Cnidoscopus aconitifolius* leaves on blood glucose levels in the Metabolic Syndrome-Wistar Rats Model.

Methods: This research is a laboratory experimental study using albino wistar rats (*Rattus Norvegicus*) to recover 35 samples that had been fed a High-Fat High-Fructose diet and STZ-NA injection to create a metabolic syndrome model. The metabolic syndrome rats were divided into five groups (K1-K5), and each group held seven rats. K1 and K2 were the negative and positive control groups, while K3-K5 were the treatment groups with *Cnidoscopus aconitifolius* leaves extract 150mg/Kg, 300mg/Kg, and 450mg/Kg doses.

Results: After receiving *Cnidoscopus aconitifolius* leaves extract for four weeks, the treatment groups showed a significant decrease in blood glucose levels. While in the control group, there was an increase in blood glucose levels.

Conclusion *Cnidoscopus aconitifolius* leaf extract has an effect on lowering blood glucose levels in Wistar rats with metabolic syndrome models

Keywords: Metabolic Syndrome, Blood Glucose, *Cnidoscopus aconitifolius*, *Rattus Norvegicus*

PENDAHULUAN

Pergeseran gaya hidup di era modern telah memberikan tantangan baru bagi kesehatan masyarakat global. Salah satu dampak dari pergeseran gaya hidup ini adalah meningkatnya pola hidup sedentari (*sedentary lifestyle*). Bentuk dari pola hidup sedentari antara lain kecenderungan untuk mengonsumsi makanan tidak sehat dan instan, berkurangnya aktivitas fisik, dan konsumsi kalori berlebih dalam populasi. Pola hidup ini berkaitan erat dengan meningkatnya angka kelainan metabolik, terutama di negara berkembang [1].

Insiden sindrom metabolik meningkat dengan cepat, meskipun belum ada data spesifik yang menyebutkannya secara global. Prevalensi sindrom metabolik di seluruh dunia diperkirakan berkisar antara 10% hingga 84% [2]. Secara global, prevalensi sindrom metabolik dapat mencapai sekitar seperempat populasi dunia karena diprediksi tiga kali lebih umum daripada diabetes. Dengan kata lain, lebih dari satu miliar orang di dunia saat ini menderita sindrom metabolik [3]. Di Indonesia, Himpunan Studi Obesitas Indonesia melaporkan bahwa prevalensi sindrom metabolik adalah sekitar 13,13% [4].

Sindrom metabolik berisiko memicu berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskular aterosklerotik, diabetes melitus, serta komplikasi vaskular dan neurologis [5]. Mengingat banyaknya risiko yang dapat ditimbulkan, sindrom metabolik perlu segera diatasi. Modifikasi gaya hidup adalah intervensi dasar dalam pengobatan sindrom metabolik [6]. Farmakoterapi adalah pilihan intervensi lain, namun tidak ada terapi obat tunggal yang efektif untuk sindrom metabolik. Farmakoterapi yang ada memerlukan penggunaan beberapa obat secara simultan dalam jangka waktu lama, yang menjadi tantangan bagi pasien karena polifarmasi dan penurunan kepatuhan. Selain itu, penggunaan berbagai obat dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan berbagai efek samping [7]. Oleh karena itu, pengembangan strategi terapi baru untuk sindrom metabolik harus menjadi prioritas [8].

Antusiasme terhadap penggunaan obat-obatan dari tumbuhan tingkat tinggi, yang dikenal sebagai obat herbal atau *phytomedicines*, telah berkembang di seluruh dunia [9]. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2010 menyebutkan bahwa 59,12% penduduk Indonesia pernah mengonsumsi obat tradisional, khususnya jamu, dengan rincian 4,36% mengonsumsi setiap hari, 45,03% mengonsumsi kadang-kadang, dan 9,73% tidak lagi mengonsumsi, tetapi pernah [10]. Tingginya angka konsumsi obat tradisional di Indonesia memotivasi peneliti untuk melakukan penelitian terkait hal tersebut.

Berbagai tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal, salah satunya adalah daun Pepaya Jepang (*Cnidoscolus aconitifolius*). Manfaat utama yang dikaitkan dengan daun Pepaya Jepang adalah efek hipoglikemik, antioksidan, analgesik, dan antiinflamasi [11]. Selain itu, daun Pepaya Jepang mudah dijumpai di berbagai daerah dan dapat tumbuh tanpa perawatan khusus. Penelitian lain menemukan bahwa daun Pepaya Jepang mengandung fitokimia seperti tanin ($5,72 \pm 0,00$), saponin ($12,49 \pm 0,021$), alkaloid ($17,45 \pm 0,65$), dan fitat ($1,97 \pm 0,06$) [12]. Flavonoid dalam daun ini, seperti quercetin, kaempferol, dan myricetin, berperan sebagai agen antidiabetes; kaempferol khususnya berperan dalam menurunkan gula darah dan kadar lipid, mendorong proliferasi, serta meningkatkan jumlah sel islet β dengan melindungi sel-sel ini dari apoptosis [13, 14].

Daun Pepaya Jepang mengandung senyawa yang berpotensi digunakan sebagai terapi untuk sindrom metabolik. Sejauh ini, belum ada penelitian yang menguji pengaruh ekstrak daun Pepaya Jepang terhadap kadar gula darah pada sindrom metabolik. Oleh karena itu, penelitian

ini penting dilakukan untuk menemukan alternatif atau tambahan terapi bagi penderita sindrom metabolik.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorik dengan pendekatan pre-posttest control group dan posttest only control group. Desain ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian ekstrak daun Pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) terhadap kadar glukosa darah pada tikus Wistar yang telah diinduksi menjadi model sindrom metabolik.

Subjek Penelitian

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) albino jantan yang sehat, berusia 8-12 minggu, dengan berat badan antara 150-200 gram. Sebanyak 35 tikus dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Kelompok kontrol negatif (K1) hanya diberi pakan standar tanpa perlakuan tambahan. Kelompok kontrol positif (K2) diberi diet tinggi lemak dan fruktosa (High Fat High Fructose Diet/HFFD) serta injeksi Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-NA). Tiga kelompok perlakuan (K3, K4, K5) diinduksi dengan sindrom metabolik yang sama seperti kelompok kontrol positif, namun juga diberi ekstrak daun Pepaya Jepang dengan dosis bertingkat: 150 mg/kgBB untuk K3, 300 mg/kgBB untuk K4, dan 450 mg/kgBB untuk K5.

Induksi Sindrom Metabolik

Induksi sindrom metabolik dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa (HFFD) selama 20 hari, dimulai pada hari ke-8 penelitian. Diet ini diberikan secara oral menggunakan sonde sebanyak 1% dari berat badan tikus setiap hari. Pada hari ke-25, seluruh tikus dalam kelompok induksi diberikan injeksi nicotinamide (NA) dengan dosis 110 mg/kgBB, diikuti 15 menit kemudian dengan injeksi streptozotocin (STZ) dosis rendah (40 mg/kgBB) secara intraperitoneal. Kelompok kontrol negatif hanya diberikan pakan standar dan diinjeksi dengan akuabides sebagai pembanding.

Ekstraksi dan Pemberian Perlakuan

Daun Pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) segar dipetik dari kebun di Karang Pandan, Karanganyar, dan daerah Gatak, Sukoharjo. Daun dibersihkan dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan selama tujuh hari. Setelah kering, daun dihancurkan menjadi serbuk dan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% selama 24 jam. Ekstrak kemudian disaring dan dipadatkan menggunakan rotavapor pada suhu 40°C. Ekstrak yang dihasilkan disimpan pada suhu 4-5°C dan dilarutkan dalam CMC-Na 0,5% untuk membentuk suspensi yang diberikan secara oral kepada kelompok perlakuan selama 28 hari.

Pengambilan Sampel dan Pengukuran Parameter

Sampel darah diambil sebanyak dua kali: pada hari ke-28 (setelah induksi sindrom metabolik) dan pada hari ke-56 (setelah pemberian ekstrak daun Pepaya Jepang selama 28 hari). Pengambilan darah dilakukan melalui pleksus vena retroorbital dengan anestesi ketamin, dan sampel yang diambil sebanyak 0,5 ml digunakan untuk analisis hematologi, termasuk kadar glukosa darah, kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL, menggunakan kit analisis DiaSys.

Analisis Statistik

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 23.0. Uji statistik yang digunakan meliputi One Way ANOVA untuk menilai perbedaan antar kelompok, diikuti dengan uji post hoc Bonferroni dan Games-Howell untuk perbandingan antar kelompok.

Uji T berpasangan dilakukan untuk menilai perbedaan antara nilai pre-test dan post-test pada setiap kelompok penelitian. Signifikansi ditentukan pada $p < 0,05$.

Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi, dengan nomor izin 132/II/HREC/2021. Semua prosedur yang dilakukan dalam penelitian ini mematuhi pedoman etika penelitian yang berlaku, termasuk penghormatan terhadap kesejahteraan hewan uji, pengurangan rasa sakit dan stres selama prosedur, serta penggunaan metode anestesi yang tepat saat pengambilan sampel darah. Tikus-tikus tersebut dipelihara di kandang yang memadai dan diberi makanan serta air secara *ad libitum* untuk memastikan kesejahteraan selama periode penelitian.

HASIL

Hasil tabel 1 menunjukkan rerata kadar glukosa darah yang diukur sebelum dan setelah pemberian ekstrak daun Pepaya Jepang.

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah pada Kelompok Hewan Uji Sebelum dan Setelah Diberikan Ekstrak (mg/dL)

Kelompok	Pre-test	Post-test	Selisih Nilai
K1	62,30	64,01	1,71
K2	258,90	262,13	3,23
K3	263,28	136,96	126,32
K4	265,50	98,78	166,72
K5	259,36	83,93	175,43

K1 : Kelompok kontrol negatif; K2 : Kelompok kontrol positif; K3 : Kelompok perlakuan 1 (dosis ekstrak daun Pepaya Jepang 150mg); K4 : Kelompok perlakuan 2 (dosis ekstrak daun Pepaya Jepang 300mg); K5 : Kelompok perlakuan 3 (dosis ekstrak daun Pepaya Jepang 450mg)

Berdasarkan uji beda *One Way ANOVA* didapatkan hasil $[F(4, 30) = 43669.2,] p < 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok penelitian. Selanjutnya dilakukan uji *post hoc* pada nilai *post-test* untuk membandingkan hasil antar kelompok penelitian terutama kelompok kontrol positif (K2) dan kelompok yang diberi perlakuan (K3, K4, dan K5). Hasil uji *post hoc* tersebut dapat di lihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan Hasil Kelompok Kontrol Positif dengan Kelompok Perlakuan

		Mean Difference	Std. Error	Sig.
K2	K3	125,17*	2,097	,000
	K4	163,34*	2,097	,000
	K5	178,19*	2,097	,000

Berdasarkan tabel 4.10, dapat dilihat bahwa hasil kelompok perlakuan (K3, K4, dan K5) berbeda secara signifikan $p < 0,001$ dengan kelompok kontrol positif, Berarti ada perbedaan antara kelompok sindrom metabolik yang tidak diberi ekstrak daun Pepaya Jepang dengan ketiga kelompok yang diberi ekstrak dengan perbedaan nilai mean paling besar yaitu pada kelompok K5 (dosis 450 mg/KgBB).

Selanjutnya, uji T berpasangan dilakukan untuk menganalisis perbedaan nilai *pre-test* dan *post-test* dalam setiap kelompok. Hasil uji T berpasangan ditampilkan dalam tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji T Berpasangan

Kel.	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig. (2-tailed)
K1	1,70	0,71	6,35	6	0,001
K2	3,23	2,04	4,18	6	0,006
K3	-126,32	5,25	-63,58	6	0,000
K4	-166,71	6,76	-65,24	6	0,000
K5	-175,42	5,15	-90,09	6	0,000

Dapat dilihat pada tabel 3, kelompok perlakuan (K3, K4, K5) memiliki nilai signifikansi $p < 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai glukosa darah sebelum dan setelah pemberian ekstrak daun Pepaya Jepang.

PEMBAHASAN

Daun Pepaya Jepang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai macam penyakit. Daun dari tumbuhan ini diyakini memiliki sifat antidiabetes, antioksidan, hepatoprotektif, dan memiliki efek pada regulasi hormon di sumbu gonad-hipofisis [16]. Dalam etnomedisin di Afrika, tanaman ini sering digunakan untuk mengelola diabetes melitus, hiperkolesterolemia, hiperlipidemia, obesitas, aterosklerosis, dan batu ginjal [17]. Analisis fitokimia yang dilakukan pada ekstrak etanolik daun Pepaya Jepang menunjukkan keberadaan beberapa senyawa bioaktif, termasuk alkaloid, tannin, saponin, flavonoid, fitat, dan fenol [18-20].

Senyawa-senyawa bioaktif ini memiliki berbagai mekanisme aksi yang dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah. Beberapa mekanisme yang ditawarkan meliputi pencegahan kerusakan sel beta pankreas dan penurunan produksi insulin. Selain itu, senyawa fitokimia dalam ekstrak daun Pepaya Jepang juga berperan dalam meningkatkan ambilan glukosa oleh sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya glukoneogenesis dan lipogenesis. Senyawa-senyawa ini juga dapat memperbaiki respons insulin dan meningkatkan pensinyalan insulin, meningkatkan kadar insulin plasma, dan menginduksi pelepasan insulin dari pankreas [21]. Flavonoid, salah satu senyawa dalam daun Pepaya Jepang, diketahui secara langsung dapat mencegah peningkatan kadar glukosa yang bersirkulasi dalam darah [22].

Penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan ekstrak daun Pepaya Jepang (K3-K5) mengalami penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K2), dengan efek penurunan terbesar tercatat pada dosis 450 mg/KgBB.

Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain penggunaan jumlah sampel yang relatif kecil pada masing-masing kelompok ($n=7$), sehingga belum dapat

merepresentasikan populasi secara umum. Penelitian lanjutan dengan variasi dosis yang lebih luas serta evaluasi mengenai efek samping pada organ-organ terkait perlu dilakukan untuk memperkuat temuan ini.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun Pepaya Jepang (*Cnidoscopus aconitifolius*) menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus Wistar yang diinduksi sindrom metabolik. Dosis 450 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif di antara dosis yang diuji dalam penelitian ini. Meskipun hasil penelitian ini menjanjikan, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan ukuran sampel yang lebih besar dan variasi dosis yang lebih luas untuk mengkonfirmasi temuan ini, serta mengevaluasi potensi efek samping pada organ-organ tubuh terkait.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada atas fasilitas penelitian yang telah disediakan. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Sedentary Life Style : A Global Health Problem.*; 2002. https://www.who.int/docstore/world-health-day/2002/fact_sheets4.en.pdf.
2. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:1-21. doi:10.1155/2014/943162
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2). doi:10.1007/s11906-018-0812-z
4. Kusumaningnastiti B, Probosari E, Dieny FF, Fitranti DY. Tipe tubuh (somatotype) dengan sindrom metabolik pada wanita dewasa non-obesitas usia 25 – 40 tahun. *J Gizi Klin Indones.* 2019;16(2):72. doi:10.22146/ijcn.42345
5. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. *StatPearls.* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>. Accessed March 11, 2021.
6. Lam DW, LeRoith D. Metabolic syndrome. *Endotext.* 2019:1-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/>. Accessed March 11, 2021.
7. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S. Metabolic syndrome : pathophysiology , management , and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-225. doi:doi.org/10.1177/1753944717711379
8. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent Advances in Managing/Understanding the Metabolic Syndrome. *F1000Research.* 2019;8:1-9. doi:10.12688/F1000RESEARCH.17122.1
9. Moura LFWG, da Silva Neto JX, Lopes TDP, et al. Ethnobotanic, Phytochemical Uses and Ethnopharmacological Profile of Genus *Cnidoscopus* spp. (Euphorbiaceae): A comprehensive overview. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1670-1679. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.015
10. RISKESDAS. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2010.*; 2010. http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2010/lp_rkd2010.pdf.
11. Bautista-Robles V, Guerrero-Reyes G, Isaac Sánchez-Torres G, et al. *Cnidoscopus aconitifolius*: therapeutic use and phytochemical properties. Literature review *Cnidoscopus aconitifolius*: usos terapéuticos y propiedades fitoquímicas. Revisión de la literatura. *Rev Fac Med.* 2020;68(3):446-452. doi:10.15446/revfacmed.v68n3.75184
12. Obichi EA, Monago CC, Belonwu DC. Effect of *Cnidoscopus aconitifolius* (Family Euphorbiaceae) Aqueous Leaf Extract on Some Antioxidant Enzymes and Haematological Parameters of High Fat Diet and Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Albino Rats. *J Appl Sci Environ Manag.* 2015;19(2):201-209. doi:10.4314/jasem.v19i2.5
13. Zang Y, Zhang L, Igarashi K, Yu C. Anti-obese and anti-diabetic effects of Kaempferol 5 glycosides from unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. *R Soc Chem.* 2015;6(3):834-841.

14. Alkhalidy H, Moore W, Zhang Y, et al. Small Molecule Kaempferol Promotes Insulin Sensitivity and Preserved Pancreatic β -Cell Mass in Middle-Aged Obese Diabetic Mice. *J Diabetes Res.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/532984
15. Suman RK, Mohanty IR, Borde MK, Maheshwari U, Deshmukh YA. Development of an Experimental Model of Diabetes Co-Existing with Metabolic Syndrome in Rats. *Adv Pharmacol Sci.* 2016;2016:1-11. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2016/9463476
16. Kuri-García A, Chávez-Servín JL, H. G-MS. Phenolic profile and antioxidant capacity of *Cnidoscopus chayamansa* and *Cnidoscopus aconitifolius*: A review. *J Med Plants Res.* 2017;11(45):713-727. doi:10.5897/jmpr2017.6512
17. Mordi JC. Antidiabetic Potential of the Aqueous Leaf Extract of *Cnidoscopus aconitifolius* on Streptozotocin (STZ) Induced Diabetes in Wistar Rat Hepatocytes. *Curr Res J Biol Sci.* 2012;4(2):164-167.
18. Mordi JC, Akanji MA. Phytochemical Screening of the Dried Leaf Extract of *Cnidoscopus aconitifolius* and Associated Changes in Liver Enzymes Induced by its Administration in Wistar Rats. *Curr Res J Biol Sci.* 2012;4(2):153-158. <http://maxwellsci.com/print/crjbs/v4-153-158.pdf>.
19. Akachukwu D, Okafor P, Ibegbulem C. Phytochemical content of *Cnidoscopus aconitifolius* leaves and toxicological effect of its aqueous leaf extract in Wistar rats. *J Investig Biochem.* 2014;3(1):26. doi:10.5455/jib.20140504023102
20. Christian EO, Obumneme OC, Joy O, et al. Comparative Phytochemical and Nutritional Profiles of *Ficus capensis* and *Cnidoscopus aconitifolius* Leaves. *Int J Res Innov Appl Sci.* 2020;V(I):16-21. www.rsisinternational.org.
21. Elekofehinti OO. Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants - A review. *Pathophysiology.* 2015;22(2):95-103. doi:10.1016/j.pathophys.2015.02.001
22. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:305-312. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.001