

# KAJIAN SISTEMATIK: POTENSI BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*) SEBAGAI ANTIDIABETES

*Systematic Review: The Potential of Butterfly Pea Flower (Clitoria ternatea) as Antidiabetic*

Yuliana Feni Indriyati<sup>1\*</sup>, Dina Nurlita Dewi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

\*Corresponding author : [yulianafeni01@gmail.com](mailto:yulianafeni01@gmail.com)

## ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hilangnya kemampuan homeostasis glukosa karena gangguan sekresi dan kerja insulin. Berbagai database telah melaporkan bahwa bunga telang (*Clitoria ternatea*) memiliki aktivitas anti-hiperglikemik yang adekuat. Kajian sistematis ini bertujuan untuk mengetahui potensi bunga telang sebagai antidiabetes. Pencarian literatur dilakukan pada 29 Maret 2021 dengan menggunakan database elektronik Pubmed dan Scopus. Literatur yang didapatkan tersebut diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk dilakukan ekstraksi data. Ada lima literatur yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan hasil analisis secara *in vitro*, ekstrak air, ekstrak etanol, dan protein ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) terbukti secara efektif menghambat enzim  $\alpha$ -amilase, pembentukan AGEs, glikosilasi hemoglobin, dan meningkatkan glukosa uptake. Sementara itu, berdasarkan uji secara *in vivo*, bunga telang (*C. ternatea*) terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan ekspresi gen PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, dan Capn10 serta menurunkan ekspresi gen MCP1. Bunga telang (*C. ternatea*) memiliki aktivitas sebagai antidiabetes baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

**Kata Kunci :** antihyperglycemic, glukosa darah, *in vitro*, *in vivo*

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by the loss of glucose homeostasis due to impaired insulin secretion and action. Some databases report that the butterfly pea (*Clitoria ternatea*) flower has adequate antihyperglycemic activity. This systematic review aims to find out butterfly pea flower potential as an antidiabetic. A literature search was conducted on March 29, 2021, using the Pubmed and Scopus electronic databases. The literature obtained was selected based on inclusion and exclusion criteria to perform data extraction. Five studies fulfill inclusion criteria. Based on *in vitro* study, water extract, ethanolic extract, and protein extract of butterfly pea (*C. ternatea*) flower effectively inhibit  $\alpha$ -amylase enzyme, formation of AGEs, hemoglobin glycosylation, and increase glucose uptake. Furthermore based on *in vivo* study, the butterfly pea (*C. ternatea*) flower is proven to lower blood glucose level, increase PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, dan Capn10 gene expression, and decrease MCP1 gene expression. Butterfly pea (*C. ternatea*) flower has *in vivo* and *in vitro* antidiabetic activity.

**Keywords :** antihyperglycemic, blood glucose, *in vitro*, *in vivo*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hilangnya kemampuan homeostasis glukosa disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat gangguan sekresi

insulin, kerja insulin, ataupun keduanya. Menurut WHO, sekitar 3% populasi dunia mengidap diabetes dan diperkirakan prevalensinya akan meningkat dua kali lipat, yaitu 6,3% pada tahun 2025 (Suganya *et al.*, 2014). Tren penggunaan antidiabetes berbasis herbal di negara-negara berkembang telah

mendorong para peneliti untuk mengeksplorasi potensi tersembunyi dari tumbuhan yang ada di alam karena antidiabetes berbasis herbal cenderung lebih aman dan memiliki efek samping yang rendah (Mahapatra and Bharti, 2019).

Tanaman telang (*Clitoria ternatea*) adalah tanaman perenial dari famili Fabaceae. Tanaman ini diperkirakan berasal dari sekitar Samudra Hindia atau di Laut Cina Selatan. Bunga dari tanaman ini memiliki warna biru yang berasal dari senyawa antosianin (Oguis *et al.*, 2019). Tanaman telang sudah banyak diteliti dan terbukti memiliki beragam manfaat. Daun bunga telang memiliki khasiat anti-inflamasi, analgesik, penyembuhan luka, dan antimikroba, (Maity *et al.*, 2012; Pratap *et al.*, 2012; Kamilla *et al.*, 2014). Selain daunnya, bunga dari tanaman ini juga telah terbukti memiliki khasiat antioksidan, antiarthritis, antikanker, antialergi, dan antitusif (Iamsaard *et al.*, 2014; Adhikary, Sultana and Bishayi, 2018; Singh *et al.*, 2018; Srinivas *et al.*, 2019). Berbagai database klinis melaporkan bahwa bunga dan biji *Clitoria ternatea* memiliki aktivitas anti-hiperglikemik yang adekuat (Kavitha and Premalaksmi, 2012; Verma, Itankar and Arora, 2013). Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, kajian sistematik ini dilakukan untuk mengetahui potensi bunga telang sebagai antidiabetes.

## METODE

Jurnal kajian sistematik ini disusun dengan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)*.

## Strategi Pencarian Literatur

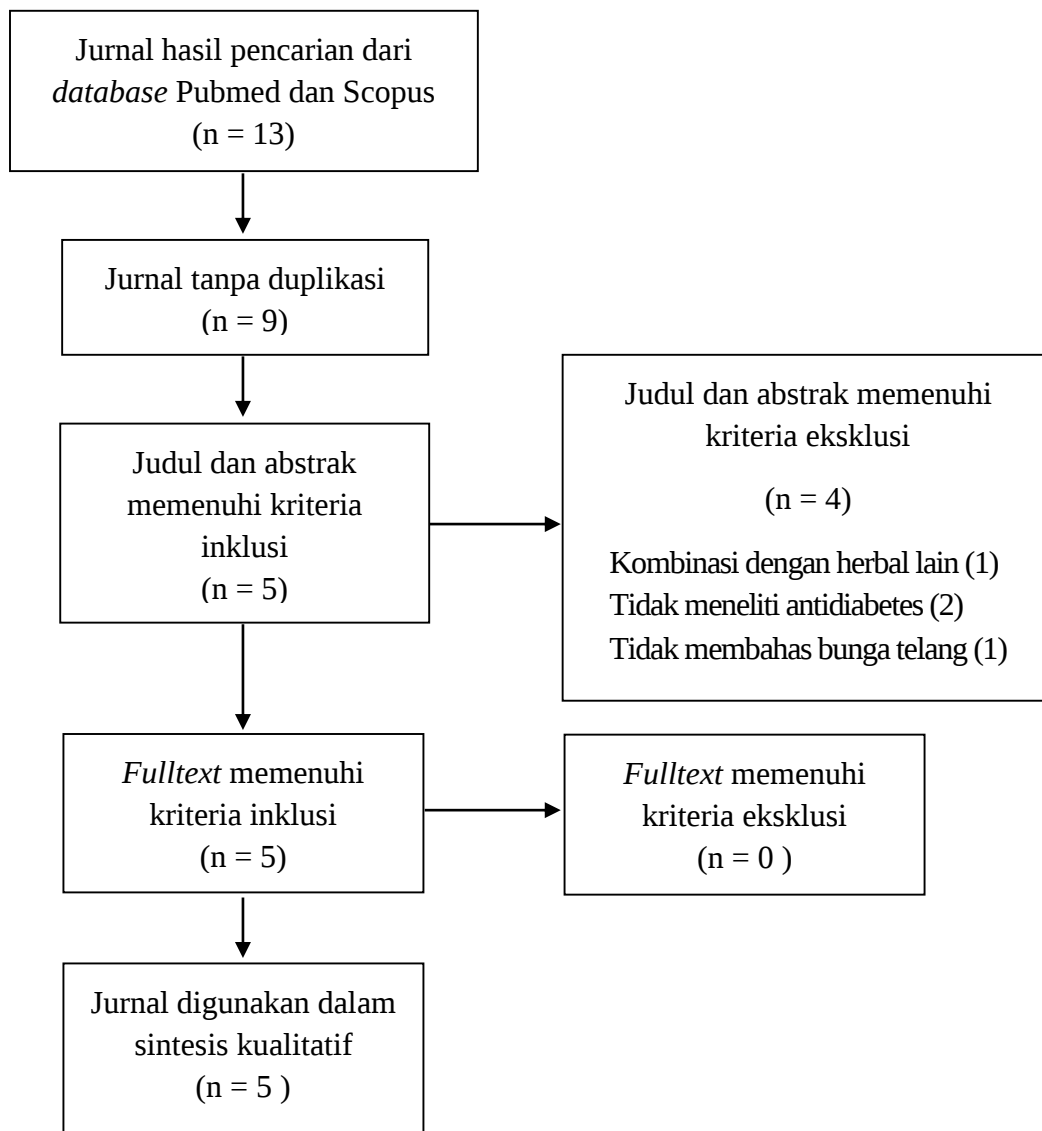
Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif pada dua *database* elektronik, yaitu Pubmed dan Scopus. Pada setiap *database* tersebut diterapkan operasi Boolean untuk menemukan literatur yang dicari. Penelusuran literatur mengenai efikasi bunga telang terhadap penyakit diabetes menggunakan kombinasi kata kunci ((*“Clitoria ternatea”*) OR (*“butterfly pea”*)) AND ((*flower\**) OR (*petal*)) AND (*diabet\**). Pencarian literatur dilakukan pada 29 Maret 2021 dan dipilih artikel yang diterbitkan sejak 10 tahun terakhir, yaitu dari tahun 2012-2021.

## Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang diterapkan pada literatur efikasi bunga telang terhadap penyakit diabetes, yaitu (1) literatur berupa penelitian eksperimental, (2) literatur dipublikasikan selama 10 tahun terakhir (2012-2021), (3) literatur diterbitkan dalam bahasa Inggris, dan (4) literatur membahas efek antidiabetes bunga telang secara tunggal (tidak dikombinasikan dengan herbal lain).

## Seleksi Literatur

Literatur hasil pencarian diperiksa apabila terindikasi adanya duplikasi antar literatur. Selanjutnya, literatur yang sudah tidak terdapat duplikasi, diseleksi melalui dua tahap. Seleksi tahap pertama dilakukan dengan menentukan kesesuaian antara judul dan abstrak dengan kriteria inklusi yang sudah ditetapkan. Literatur yang telah lolos tahap seleksi pertama, diseleksi kembali dengan melakukan analisis kesesuaian antara isi jurnal dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Seleksi literatur ini dilakukan oleh kedua *reviewer* agar diperoleh hasil yang akurat serta meminimalkan kesalahan.



Gambar 1. Diagram PRISMA Penelusuran dan Pemilihan Literature

### Ekstraksi data

Setiap literatur yang akan digunakan dalam kajian sistematik ini, diekstraksi pada *spreadsheet* dengan menuliskan penulis, tahun terbit, jenis uji, jenis sediaan, dosis, dan hasil jika penelitian berupa penelitian *in vitro*. Jika penelitian berupa penelitian *in vivo* maka dituliskan penulis, efek yang diukur, jenis sediaan, dosis, durasi, dan hasil.

### HASIL

#### Seleksi Literatur

Berdasarkan pencarian jurnal yang dilakukan melalui *database* elektronik, didapatkan hasil 2 jurnal dari *database* Pubmed dan 11 jurnal dari *database* Scopus. Kedua hasil dari *database* ini disortir melalui beberapa tahap. Tahap pertama, yaitu duplikasi, jika ada jurnal yang sama maka hanya digunakan salah satunya, sehingga jurnal yang lolos dalam tahap ini sebanyak 9 jurnal. Tahap kedua, yaitu skrining judul dan

Tabel 1. Uji Efikasi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) sebagai Antidiabetes Secara *In Vitro*

| Peneliti                                            | Jenis Uji                                                  | Jenis Sediaan                            | Dosis <i>C. ternatea</i> (mg/ml) | Hasil                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Minelko <i>et al.</i> , 2020)                      | Penghambatan enzim $\alpha$ -amilase                       | Protein ekstrak bunga <i>C. ternatea</i> | 1,00                             | Penghambatan enzim $\alpha$ -amilase lebih tinggi dibanding obat standar                            |
| (Chayaratanasin <i>et al.</i> , 2015)               | Penghambatan pembentukan AGEs yang diinduksi fruktosa      | Ekstrak air bunga <i>C. ternatea</i>     | 0,25-1,00                        | Pembentukan AGEs dihambat secara efektif                                                            |
| (Chayaratanasin, Adisakwattana and Thilavech, 2021) | Penghambatan pembentukan AGEs yang diinduksi metilglioksal | Ekstrak air bunga <i>C. ternatea</i>     | 0,25-1,00                        | Pembentukan AGEs dihambat secara efektif                                                            |
| (Suganya <i>et al.</i> , 2014)                      | Glikosilasi non enzimatis hemoglobin                       | Ekstrak etanol bunga <i>C. ternatea</i>  | 0,01-0,05                        | Penghambatan glikosilasi hemoglobin lebih tinggi dibandingkan obat standar                          |
|                                                     | Glukosa uptake di sel yeast                                | Ekstrak etanol bunga <i>C. ternatea</i>  | 0,01-0,05                        | Peningkatan glukosa uptake yang signifikan lebih tinggi dibandingkan obat standar                   |
|                                                     | Penghambatan enzim $\alpha$ -amilase                       | Ekstrak etanol bunga <i>C. ternatea</i>  | 0,01-0,05                        | Penghambatan enzim $\alpha$ -amilase lebih tinggi dibanding obat standar pada dosis 0,02-0,05 mg/ml |

abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah disortir, jumlah jurnal yang memenuhi kriteria inklusi yaitu 5 jurnal, sedangkan 4 jurnal lainnya tidak memenuhi kriteria inklusi. Kelima jurnal yang lolos kemudian disortir secara keseluruhan untuk mengetahui jurnal tersebut memenuhi kriteria inklusi atau tidak. Jumlah akhir jurnal yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 5 jurnal yang artinya tidak ada jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan jurnal tersebut yang akan digunakan dalam artikel ini.

### Potensi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) sebagai Antidiabetes

Berdasarkan penelitian Minelko *et al.* (2020), aktivitas antidiabetes protein ekstrak bunga *C. ternatea* diuji secara *in vitro* dan *in vivo*. Pengujian secara *in vitro* dilakukan melalui uji penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase. Enzim  $\alpha$ -amilase merupakan salah satu enzim kunci dalam

metabolisme karbohidrat, dimana penghambatan enzim ini berperan dalam manajemen diabetes mellitus tipe 2 dengan menurunkan absorpsi glukosa. Hasil uji yang diperoleh, yaitu protein ekstrak bunga *C. ternatea* dengan dosis 1,0 mg/ml dapat menghambat enzim  $\alpha$ -amilase sebesar 20,63%, lebih tinggi dibandingkan obat standar acarbose dengan daya hambat sebesar 14,30%. Efek penghambatan  $\alpha$ -amilase oleh protein ekstrak bunga *C. ternatea* ini dapat diaplikasikan untuk mengontrol hiperglikemia postprandial pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Pengujian selanjutnya adalah uji secara *in vivo* dengan mengamati kadar glukosa darah dan kuantifikasi gen yang berhubungan dengan diabetes (PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, Capn10, dan MCP1) pada tikus yang diinduksi aloksan. Tikus yang dipilih adalah tikus yang memiliki kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl (diukur pada hari ke-10 semenjak diinjeksikan aloksan).

Tabel 2. Uji Efikasi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) sebagai Antidiabetes secara *In Vivo*

| Peneliti                                        | Efek yang diukur                                                                                                            | Jenis Sediaan                              | Dosis <i>C. ternatea</i> /hari | Durasi (hari) | Hasil                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Minelko <i>et al.</i> , 2020)                  | Kadar glukosa darah dan kuantifikasi gen yang berhubungan dengan diabetes (PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, Capn10, dan MCP1) | Protein ekstrak bunga <i>C. ternatea</i>   | 500 mg/kgBB                    | 30            | - Penurunan kadar glukosa darah<br>- Peningkatan ekspresi gen PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, dan Capn10 serta penurunan ekspresi gen MCP1                                       |
| (Rajamanickam, Kalaivanan and Sivagnanam, 2015) | Kadar glukosa darah puasa dan berat badan                                                                                   | Ekstrak kloroform bunga <i>C. ternatea</i> | 300 mg/kgBB                    | 12            | - Penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ( $p < 0,001$ ) dibandingkan grup kontrol<br>- Peningkatan berat badan yang signifikan ( $p < 0,01$ ) dibandingkan grup kontrol |

Tikus tersebut diberikan protein ekstrak bunga *C.ternatea* 1 kali sehari dengan dosis 500 mg/kgBB selama 30 hari. Hasil yang diperoleh, yaitu protein ekstrak bunga *C.ternatea* dengan dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah sebanding dengan metformin 100 mg/kgBB. Selain itu, protein ekstrak bunga *C.ternatea* meningkatkan ekspresi gen PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, dan Capn10 serta menurunkan ekspresi gen MCP1. Peningkatan ekspresi PPAR $\gamma$ , Glut2, Tcf7l2, dan Capn10 mengindikasikan bahwa protein ekstrak bunga *C.ternatea* berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan sekresi insulin, sedangkan penurunan MCP1 mengindikasikan bahwa protein ekstrak bunga *C.ternatea* berperan dalam mereduksi inflamasi akibat diabetes.

Chayaratanasin *et al.* (2015) meneliti efek ekstrak air bunga telang terhadap penghambatan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) yang diinduksi oleh fruktosa. AGEs merupakan salah satu jalur utama yang menimbulkan komplikasi diabetes. Ekstrak air bunga telang dengan dosis 0,25-1,00

mg/ml secara efektif menghambat pembentukan AGEs, tetapi efeknya masih lebih rendah dibandingkan obat standar aminoguanidin (1,00 mg/ml). Penelitian ini telah membuktikan bahwa ekstrak *C.ternatea* memiliki efek antiglikasi dan antioksidan yang kuat, sehingga tanaman ini memiliki potensi terapeutik dalam mencegah komplikasi diabetes yang dimediasi oleh AGEs.

Pada tahun 2021, Chayaratanasin, Adisakwattana and Thilavech melakukan penelitian terhadap efek ekstrak air bunga telang terhadap penghambatan pembentukan *advanced glycation end products* yang diinduksi oleh metilglioksal. Ekstrak air bunga telang dengan dosis 0,25-1,00 mg/ml secara efektif menghambat pembentukan AGEs dengan cara mengurangi kandungan karbonil protein dan mencegah deplesi protein thiol. Akan tetapi, efek penghambatan AGEs oleh ekstrak air bunga telang masih lebih rendah dibandingkan obat standar aminoguanidin (1,00 mg/ml).

Penelitian Rajamanickam, Kalaivanan and Sivagnanam (2015) menguji aktivitas ekstrak kloroform bunga *C.ternatea* pada tikus

yang diinduksi aloksan. Tikus tersebut diberikan ekstrak kloroform bunga *C.ternatea* dengan dosis 300 mg/kgBB selama 12 hari. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak kloroform bunga *C.ternatea* dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus diabetes dari  $378,33 \pm 3,51$  mg/dl menjadi  $136,33 \pm 5,51$  mg/dl. Di sisi lain, aloksan merupakan senyawa yang dapat menyebabkan penurunan berat badan. Oleh karena itu, penelitian ini juga menguji berat badan tikus yang diinduksi aloksan setelah diberikan ekstrak kloroform bunga *C.ternatea*. Hasil yang diperoleh, yaitu tikus diabetes yang diberi ekstrak kloroform bunga *C.ternatea* mengalami peningkatan berat badan setelah 12 hari, sedangkan tikus diabetes yang tidak diberi perlakuan (kontrol) mengalami penurunan berat badan.

Berdasarkan penelitian Suganya *et al.* (2014), aktivitas antidiabetes bunga *C.ternatea* diuji secara *in vitro* melalui tiga macam pengujian, yaitu uji glikosilasi non enzimatis hemoglobin, uji glukosa *uptake* di sel *yeast*, dan uji penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase. Hasil yang diperoleh dari uji glikosilasi non enzimatis hemoglobin menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga telang dengan dosis 0,01-0,05 mg/ml secara signifikan menghambat glikosilasi hemoglobin yang ditandai dengan adanya peningkatan konsentrasi hemoglobin dan penurunan kompleks glukosa-hemoglobin. Persentase penghambatan glikosilasi hemoglobin ini bergantung pada dosis, dimana semakin tinggi dosis ekstrak etanol bunga *C.ternatea*, maka semakin tinggi pula aktivitasnya dalam menurunkan pembentukan kompleks glukosa-hemoglobin, sehingga hemoglobin dalam bentuk bebas meningkat. Aktivitas penghambatan glikosilasi hemoglobin ekstrak etanol bunga *C.ternatea* lebih tinggi dibandingkan Vitamin E sebagai obat standar. Uji glukosa *uptake* dilakukan pada sel *yeast*, dimana transpor glukosa pada sel *yeast* melalui difusi difasilitasi. Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan defisiensi insulin yang

menyebabkan peningkatan jumlah glukosa dalam darah, sehingga uji ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol bunga *C.ternatea* dalam meng-*uptake* glukosa darah.

Setelah sel *yeast* diberikan ekstrak etanol bunga *C.ternatea* dengan dosis 0,01-0,05 mg/ml, *uptake* glukosa ditemukan meningkat. Peningkatan persentase *uptake* glukosa oleh sel *yeast* bergantung pada dosis, dimana semakin tinggi dosis ekstrak etanol bunga *C.ternatea*, maka semakin tinggi pula aktivitasnya dalam meningkatkan *uptake* glukosa. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga *C.ternatea* memiliki efisiensi yang lebih tinggi dalam meningkatkan *uptake* glukosa oleh sel *yeast* dibandingkan obat standar metformin. Uji yang terakhir adalah uji penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase. Hasil yang didapatkan yaitu ekstrak etanol bunga *C.ternatea* dapat menghambat enzim  $\alpha$ -amilase. Walaupun dosis 0,01 mg/ml memiliki daya hambat yang lebih rendah dibanding obat standar metformin, tetapi dosis 0,02-0,05 mg/ml menunjukkan penghambatan  $\alpha$ -amilase yang lebih tinggi dibandingkan obat standar metformin.

## PEMBAHASAN

Ekstrak air, ekstrak etanol, dan protein ekstrak bunga telang terbukti secara *in vitro* memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -amilase, penghambat pembentukan AGEs, penghambat glikosilasi hemoglobin, dan meningkatkan *uptake* glukosa (Suganya *et al.*, 2014; Chayaratanasin *et al.*, 2015; Minelko *et al.*, 2020; Chayaratanasin, Adisakwattana and Thilavech, 2021). Enzim  $\alpha$ -amilase di air liur dan pankreas berperan menghidrolisis polisakarida menjadi oligosakarida dan dekstrin yang akan dihidrolisis lebih lanjut oleh  $\alpha$ -glukosidase di membran *brush border* intestinal menjadi glukosa. Glukosa yang telah terbentuk tersebut kemudian diabsorpsi melalui transporter SGLT1 (Kim *et al.*, 2016). Oleh karena itu, inhibisi enzim  $\alpha$ -amilase dapat menghambat absorpsi glukosa, sehingga kadar

glukosa darah akan menurun. Reaksi glikasi protein yang mengarah pada pembentukan AGEs merupakan salah satu jalur utama yang menimbulkan komplikasi diabetes sehingga dengan dihambatnya pembentukan AGEs maka risiko komplikasi diabetes dapat dihindari (Chayaratanasin *et al.*, 2015). Sementara itu, hemoglobin terlikosilasi merupakan bentuk hemoglobin yang berikatan dengan glukosa melalui reaksi ketoamin. Semakin tinggi jumlah gula dalam darah, maka semakin tinggi pula hemoglobin terlikosilasi, sehingga terjadinya penurunan hemoglobin terlikosilasi menandakan penurunan gula darah (McCowen and Smith, 2013). *Uptake* glukosa yang meningkat juga dapat menurunkan gula darah karena gula yang awalnya beredar dalam darah dapat disimpan dalam sel dalam tubuh (Millati, Bahar and Kusumawinakhyu, 2019).

Bunga telang juga telah terbukti secara *in vivo* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada dosis 500 mg/kgBB protein ekstrak bunga telang dan 300 mg/kgBB ekstrak kloroform bunga telang. Penggunaan penurunan berat badan (Rajamanickam, Kalaivanan and Sivagnanam, 2015; Minelko *et al.*, 2020).

## KESIMPULAN

Berdasarkan kajian sistematis, dapat disimpulkan bahwa bunga telang (*Clitoria ternatea*) terbukti memiliki potensi sebagai antidiabetes baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adhikary, R., Sultana, S., and Bishayi, B. (2018) 'Clitoria ternatea flower petals: Effect on TNFR1 neutralization via downregulation of synovial matrix metalloproteases.', *Journal of ethnopharmacology*, 2(10), pp. 209–222. doi: 10.1016/j.jep.2017.08.017.
- Chayaratanasin, P., Barbieri, M. A., Suanpairintr, N. and Adisakwattana, S.

(2015) 'Inhibitory effect of *Clitoria ternatea* flower petal extract on fructose-induced protein glycation and oxidation-dependent damages to albumin in vitro', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1). doi: 10.1186/s12906-015-0546-2.

Chayaratanasin, P., Adisakwattana, S., and Thilavech, T. (2021) 'Protective role of *Clitoria ternatea* L. flower extract on methylglyoxal-induced protein glycation and oxidative damage to DNA.', *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), pp. 80. doi: 10.1186/s12906-021-03255-9.

Iamsaard, S., Burawat, J., Kanla, P., Arun, S., Sukhorum, W., Sripanidkulchai, B., Uabun-Dit, N., Wattathorn, J., Hipkaeo, W., Fongmoon, D., Fongmoon, D. and Kondo, H. (2014) 'Antioxidant activity and protective effect of *Clitoria ternatea* flower extract on testicular damage induced by ketoconazole in rats', *Journal of Zhejiang University: Science B*, 15(6), pp. 548–555. doi: 10.1631/jzus.B1300299.

Kamilla, L., Ramanathan, S., Sasidharan, S. and Mansor, S. F. (2014) 'Evaluation of antinociceptive effect of methanolic leaf and root extracts of *Clitoria ternatea* Linn. in rats.', *Indian journal of pharmacology*, 46(5), pp. 515–520. doi: 10.4103/0253-7613.140583.

Kavitha, R., and Premalaksmi, V. (2012) 'Studies on the synergetic effect of *Trichosanthes dioica* and *Clitoria ternatea* leaf extract on the streptozotocin-induced diabetic rats', *Int J Res Pharm Biomed Sci*, 3(3), pp. 1056–1064.

Kim, Y., Keogh, J.B., dan Clifton, P.M. (2016) 'Polyphenols and glycemic control', *Nutrients*, 8(1), pp. 1-27. doi:

- 10.3390/nu8010017.
- Mahapatra, D. K. and Bharti, S. K. (2019) *Medicinal Chemistry with Pharmaceutical Product Development*. New Jersey: Apple Academic Press.
- Maity, N., Nema, N. K., Sarkar, B. K., and Mukherjee, P. K. (2012) 'Standardized *Clitoria ternatea* leaf extract as hyaluronidase, elastase and matrix-metalloproteinase-1 inhibitor.', *Indian journal of pharmacology*, 44(5), pp. 584–587. doi: 10.4103/0253-7613.100381.
- McCowen, K. C., and Smith, R. J. (2013) *Diabetes Mellitus: Classification and Chemical Pathology*. Third. Edited by B. Caballero. USA: Academic Press.
- Millati, A., Bahar, Y., and Kusumawinakhyu, T. (2019) 'Pengaruh sediaan dekok daun zaitun (*Olea europaea* L.) terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih Galur wistar (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan yang diinduksi aloksan', *Herb-Medicine Journal*, 2(2), pp. 20–26. doi: 10.30595/hmj.v2i2.4796.
- Minelko, M., Gunawan, A. G., Ali, S., Suwanto, A., and Yanti. (2020) 'Protein extracted from *Clitoria ternatea* modulates genes related to diabetes in vivo', *International Food Research Journal*, 27(4), pp. 610–617.
- Oguis, G. K., Gilding, E. K., Jackson, M. A., and Craik, D. J. (2019) 'Butterfly pea (*Clitoria ternatea*), a cyclotide-bearing plant with applications in agriculture and medicine', *Frontiers in Plant Science*, 10(May), pp. 1–23. doi: 10.3389/fpls.2019.00645.
- Pratap, G. M. J. S., Manoj, K. M. G., Sai, S. A. J., Sujatha, B., and Sreedevi, E. (2012) 'Evaluation of three medicinal plants for anti-microbial activity.', *Ayu*, 33(3), pp. 423–428. doi: 10.4103/0974-8520.108859.
- Rajamanickam, M., Kalaivanan, P., and Sivagnanam, I. (2015) 'Evaluation of anti-oxidant and anti-diabetic activity of flower extract of *Clitoria ternatea* L', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(8), pp. 131–138. doi: 10.7324/JAPS.2015.50820.
- Singh, N. K., Garabadu, D., Sharma, P., Shrivastava, S. K., and Mishra, P. (2018) 'Anti-allergy and anti-tussive activity of *Clitoria ternatea* L. in experimental animals.', *Journal of ethnopharmacology*, 224, pp. 15–26. doi: 10.1016/j.jep.2018.05.026.
- Srinivas, B. K., Shivamadhur, M. C., Siddappaji, K. K., Krishnappa, D. K., and Jayarama, S. (2019) 'Angiosuppressive effects of bio-fabricated silver nanoparticles synthesis using *Clitoria ternatea* flower: an in vitro and in vivo approach.', *Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*, 24(7), pp. 1115–1126. doi: 10.1007/s00775-019-01721-x.
- Suganya, G., Sampath Kumar, P., Dheepa, B., and Sivakumar, R. (2014) 'In vitro antidiabetic, antioxidant and anti-inflammatory activity of *Clitoria Ternatea* L', *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(7), pp. 342–347.
- Verma, P. R., Itankar, P. R., and Arora, S. K. (2013) 'Evaluation of antidiabetic antihyperlipidemic and pancreatic regeneration, potential of aerial parts of *Clitoria ternatea*', *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(5), pp. 819–829. doi: 10.1590/S0102-695X2013000500015.