

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES
NANOSUSPENSI EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus*
Kunth.) DENGAN VARIASI NATRIUM TRIPOLIFOSFAT**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

RADEN AYU AULYA' AZIZAN HAQ

08061181924004

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Formulasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dengan Variasi Natrium Tripolifosfat.

Nama Mahasiswa : Raden Ayu Aulya' Azizan Haq

Nim : 08061181924004

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 17 Mei 2023

Pembimbing :

1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 199201182019032023
2. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

(.....)

(.....)

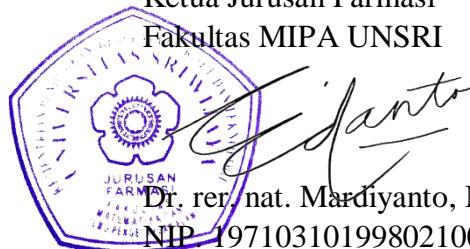
Pembahas :

1. Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005
2. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.
NIP. 199308162019032025

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Formulasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dengan Variasi Natrium Tripolifosfat.

Nama Mahasiswa : Raden Ayu Aulya' Azizan Haq

Nim : 08061181924004

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 26 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 26 Mei 2023

Ketua :

3. Herlina, M.Kes., Apt.

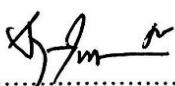
NIP. 197107031998022001

(..........)

Anggota :

1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.

NIP. 199201182019032023

(..........)

2. Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.

NIP. 198605282012121005

(..........)

3. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.

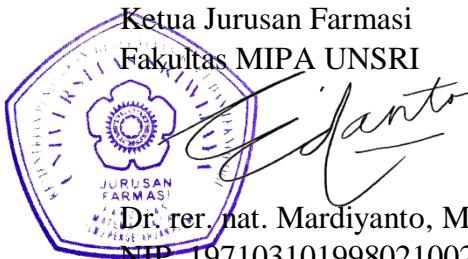
NIP. 199308162019032025

(..........)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA UNSRI



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Raden Ayu Aulya' Azizan Haq

NIM : 08061181924004

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 26 Mei 2023
Penulis,



Raden Ayu Aulya Azizan Haq
NIM. 08061181924004

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Raden Ayu Aulya Azizan Haq

NIM : 08061181924004

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Formulasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dengan Variasi Natrium Tripolifosfat” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 26 Mei 2023

Penulis



Raden Ayu Aulya Azizan Haq

NIM. 08061181924004

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah ﷺ, Nabi Muhammad ﷺ,
Mama, bapak, adik-adik, serta keluarga besar, pembimbing tersayang, dosen,
almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2019 dan orang
disekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan
selalu menemani dalam kondisi apapun-

وُسْعَهَا إِلَّا نَفْسًا اللَّهُ يُكَلِّفُ لَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS. Al-Baqarah: 286)

يُسْرًا إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ رِيْسُرًا فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan,
Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”
(QS. Al-Insyirah: 5-6)

حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ نِعْمَ الْمَوْلَى وَنِعْمَ النَّصِيرُ

“Cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung”
(QS. Al Imron: 173)

Motto:

“Tidak ada kesuksesan tanpa kerja keras. Tidak ada keberhasilan tanpa
kebersamaan. Tidak ada kemudahan tanpa doa”

“Whatever you are, be a good one.”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dengan Variasi Natrium Tripolifosfat” ini dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk dapat meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Sriwijaya. Skripsi ini memuat informasi mengenai potensi daun kenikir sebagai antidiabetes.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai bila tidak mendapatkan bantuan dari pihak-pihak terkait. Izinkan saya sebagai penulis pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati untuk mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Dua orang paling berjasa dalam hidup saya, Ibunda Dety Ocsianty dan Ayahanda Muhammad Azhar. Terima kasih atas kepercayaan yang telah diberikan serta pengorbanan, cinta kasih, do'a, motivasi, semangat, nasihat yang tiada henti diberikan kepada anaknya. Terima kasih karena tanpa lelah mendukung segala keputusan dan pilihan hidup saya, kalian sangat berarti. Semoga Allah Swt selalu menjaga kalian dalam kebaikan dan kemudahan, *aamiin*.
3. Kepada cinta kasih dua saudara saya, R.M I Gusti Ihsana Haq dan R.M Arkanul Haq, terima kasih atas segala do'a dan motivasi yang telah diberikan kepada kakak sulung ini.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. selaku pembimbing pertama dan Ibu apt. Herlina, M.Kes. selaku pembimbing kedua yang telah meluangakan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran, serta motivasi dan semangat selama penulis melakukan hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan, masukan, dan sekaligus motivasi untuk terus selalu maju dan menjadi lebih baik.
7. Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc. dan Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitrya, M.Si., Apt.; Bapak Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis di jurusan farmasi UNSRI (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) di farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.
10. Guru-guru SMK ‘Aisyiyah Palembang tercinta, khususnya Abi Dr. Amrullah, M.Pd.I. dan Abi Deden Mula Saputra, M.Ud. Terima kasih atas limpahan do'a, nasihat dan motivasi yang selalu diberikan kepada penulis sejak penulis memasuki SMK hingga saat ini, penulis menyelesaikan pendidikan perkuliahan S1 Farmasi.
11. Kakakku tersayang Kak Ilsa Nabila, A.Md.Far. yang selalu menjadi tempat penulis berkeluh kesah dan selalu memberikan motivasi agar penulis tetap semangat penelitian, revisian dan cepat lulus serta meneruskan kuliah apoteker.

12. Sahabat-sahabat until jannah (Intan, Putri, Reka) atas semangatnya agar penulis selalu bersemangat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
13. Rekan penelitian seperjuangan skripsi tentang sediaan nanosuspensi sebagai antidiabetes (Jerry) untuk kerjasama dan bantuannya selama ini. Tetap kompak selalu dan sukses selalu. Terima kasih telah berjuang dari awal masa penelitian, seminar hasil, sidang, hingga bisa wisuda bersama, terima kasih telah hadir dan selalu membersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu mengejar progress di masa-masa akhir ini, yang selalu menunggu penulis dalam menyelesaikan hal apapun, yang tidak pernah lelah mendengarkan keluh kesah penulis, penulis tidak akan bisa melewati semua rintangan skripsi ini sendiri tanpa bantuanmu, terima kasih.
14. SL Team (Wanda, Ka dilla, Cece, Naisa, Kinan, Mbak pi) yang telah menemani penulis sejak maba hingga akhirnya mendapatkan gelar S.Farm. Terima kasih sudah bersedia menjadi sahabat, kakak, rekan perkuliahan. Terima kasih untuk terus mendengarkan semua keluh kesah saya tanpa menyudutkan dan selalu mengarahkan saya ke hal-hal yang baik sejak maba hingga saat ini. Tanpa SL Team masa perkuliahan penulis tidak akan penuh warna.
15. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
16. Kakak asuh (Kak Farhan) dan adik-adik asuh (Della, Rere, Kinanti, Shella, Athiyah) atas bantuan dan semangatnya.
17. Abang, Bang Ricky, Kak Robby Permana, S.E., Mbak Adel, Kak Mona, Mbak Moza, Cek Atis, terima kasih telah menjadi pendengar semua keluhan penulis serta atas nasihat, hiburan, dan semangatnya agar penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
18. Manusya Biasya (Namira, Adel, Nana, Ayuni, Arif, Dhani, Khodijah, Miti) yang sudah menjadi rekan sambat PP Plg-Layo selama kurang lebih 4 tahun ini. Terima kasih sudah menjadi rekan rebutan bus kaleng dan damri.

19. Para BPH Kabinet Harmoni Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya yang sudah menemani masa penelitian penulis hingga menjadi demisioner.
20. Teman-teman sepermainan seperkuliahuan (Kak Syifa, Leli, Sabil, Nca, Fety, Ama, Fariz, Fadhil, Rafii, Hady, Adam) atas kebersamaannya sepanjang masa perkuliahan.
21. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2019 terutama Farmasi B terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
22. Kakak-kakak Farmasi 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 dan 2018 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2020, 2021 dan 2022 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
23. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
24. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan berhenti berjuang.

Akhir kata, penulis menerima semua kritik dan saran dari semua pihak demi kemajuan dan untuk perbaikan agar skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi.

Inderalaya, 26 Mei 2023
Penulis,

Raden Ayu Aulya Azizan Haq
NIM. 08061181924004

FORMULATION AND ANTIDIABETIC ACTIVITY OF KENIKIR
(*Cosmos caudatus* Kunth.) LEAF EXTRACT NANOSUSPENSION WITH
VARIATIONS OF SODIUM TRIPOLYPHOSPHATE

Raden Ayu Aulya' Azizan Haq
08061181924004

ABSTRACT

Kenikir leaves has pharmacological activity as an antidiabetic because it contains flavonoid compounds in the form of quersetin which can become the α -glukosidase enzyme inhibitor so that excess blood glucose level can be lowered. The effectiveness and bioavailability of extracts tend to be low so that the formula in the form of nanosuspension is an option for improving the delivery system which can increase the effectiveness of the preparation. This study aims to determine the effect of variations of sodium tripolyphosphate on the characterization of nanosuspension of kenikir leaf extract and on decreasing blood glucose levels in rats with type 2 diabetes mellitus. The nanosuspension preparation method used is ionic gelation because it is simple and produces more stable after preparation. Three formulas were used in the preparation of preparations with variations of sodium tripolyphosphate, namely 0.23%, 0.1% and 0.01%. The in vivo antidiabetic test by inducing a high fat and fructose diet in five groups of rats for 30 days to obtain diabetes. The negative control group was induced by nanosuspension basis, the positive control group was given metformin at a dose of 150 mg/kgBW, group I was given kenikir leaf extract 333 mg/kgBW and group II was given 333 mg/kgBW kenikir leaf extract nanosuspension. The first formula choose to be the best formula obtained an average particle size of 144.6 nm, a zeta potential of +15.32 mEv and a PDI of 0.487 which used for the antidiabetic activity examination. The decrease in blood glucose levels in the nanosuspension preparations of kenikir leaf extract was not significantly different from the positive group (metformin) ($p>0,05$) compared to the kenikir leaf extract which decreased not really significant.

Keywords : **blood glucose level, diabetic, ionic gelation, kenikir leaf, nanosuspension, sodium tripolyphosphate**

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES NANOSUSPENSI
EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth.) DENGAN
VARIASI NATRIUM TRIPOLIFOSFAT**

**Raden Ayu Aulya' Azizan Haq
08061181924004**

ABSTRAK

Daun kenikir diketahui memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes karena mengandung senyawa flavonoid berupa kuersetin yang mampu menghambat enzim α -glukosidase untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah yang berlebihan. Efektivitas dan bioavailabilitas ekstrak yang cenderung rendah sehingga formula dalam bentuk nanosuspensi menjadi pilihan untuk memperbaiki sistem penghantaran yang dapat membuat efektivitas sediaan meningkat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi natrium tripolifosfat terhadap karakterisasi nanosuspensi ekstrak daun kenikir serta terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus tipe 2. Metode pembuatan sediaan nanosuspensi yang digunakan berupa gelasi ionik karena sederhana dan menghasilkan sediaan yang lebih stabil. Tiga formula digunakan dalam preparasi sediaan dengan variasi natrium tripolifosfat yaitu 0,23%, 0,1% dan 0,01%. Uji antidiabetes secara in vivo dengan induksi diet tinggi lemak dan fruktosa pada lima kelompok tikus untuk mendapatkan kondisi diabetes. Kelompok kontrol negatif diinduksi basis nanosuspensi, kelompok kontrol positif diberikan metformin dosis 150 mg/kgBB, kelompok I diberikan ekstrak daun kenikir 333 mg/kgBB dan kelompok II diberikan nanosuspensi ekstrak daun kenikir 333 mg/kgBB. Formula terbaik didapatkan dari formula I dengan rata-rata ukuran partikel 144,6 nm, zeta potensial +15,32 mEv dan PDI sebesar 0,487. Penurunan kadar glukosa darah sediaan nanosuspensi ekstrak daun kenikir tidak berbeda signifikan dengan kelompok positif (metformin) ($p>0,05$) dibandingkan ekstrak daun kenikir dengan penurunan yang cukup berbeda signifikan.

Kata kunci : diabetes, gelasi ionik, kadar glukosa darah, kenikir, nanosuspensi, natrium tripolifosfat

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> Kunth.).....	6
2.1.1 Taksonomi Tanaman.....	6
2.1.2 Morfologi Tanaman	7
2.1.3 Kandungan Kimia Daun Kenikir	8
2.1.4 Khasiat Daun Kenikir	9
2.2 Maserasi.....	11
2.3 Teknologi Nanopartikel	12
2.3.1 <i>Nanocarrier</i>	12
2.4 Eksipien <i>Nanocarrier</i>	13
2.5 Metode Gelasi Ionik	15
2.6 Karakterisasi <i>Nanocarrier</i>	17
2.6.1 Zeta Potensial	17

2.6.2 Ukuran Partikel.....	17
2.6.3 Indeks Polidispersitas (PDI).....	18
2.7 Diabetes Melitus.....	18
2.8 Obat Antidiabetik Oral	19
2.9 Hewan Percobaan Hiperglikemia.....	21
2.10 Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	26
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.2 Alat dan Bahan.....	26
3.2.1 Alat	26
3.2.2 Bahan	26
3.3 Hewan Uji.....	27
3.4 Metode Penelitian.....	27
3.4.1 Pembuatan Simplisia.....	27
3.4.2 Pembuatan Ekstrak	27
3.4.3 Skrining Fitokimia	28
3.4.4 Karakterisasi Ekstrak	30
3.4.5 Penentuan Kadar Flavonoid Total	30
3.5 Formula Nanopartikel.....	32
3.6 Preparasi Sediaan	32
3.6.1 Preparasi Larutan Asam Sitrat.....	32
3.6.2 Preparasi Larutan Kitosan	33
3.6.3 Preparasi Larutan Natrium Tripolifosfat.....	33
3.6.4 Sediaan Uji Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir	33
3.7 Karakteristik Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir.....	34
3.7.1 Organoleptis	34
3.7.2 Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan (%EE)	34
3.7.2.1 Analisis Data Penentuan Formula Terbaik	34
3.7.3 Pengukuran pH Sediaan	35
3.7.4 Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI), Zeta Potensial.	35
3.8 Persiapan Hewan Uji	35
3.9 Pembuatan Sediaan Uji.....	36
3.9.1 Pakan Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa	36
3.9.2 Sediaan Uji Ekstrak Daun Kenikir	37

3.10 Pengukuran Kadar Glukosa Darah	37
3.11 Analisis Data.....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Identifikasi Tanaman	40
4.2 Ekstrak Etanol Daun Kenikir	40
4.3 Skrining Fitokimia.....	41
4.4 Karakterisasi Ekstrak.....	46
4.5 Hasil Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	47
4.6 Nanosuspensi Ekstrak Daun Kenikir.....	50
4.7 Hasil Karakterisasi Sediaan Nanosuspensi	52
4.7.1 Hasil Organoleptis Sediaan	52
4.7.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan.....	55
4.7.3 Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	57
4.7.4 Hasil Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	61
4.8 Analisis Uji Aktivitas Antidiabetes.....	65
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	78
5.1Kesimpulan	78
5.2Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA	79
LAMPIRAN	86

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman <i>Cosmos caudatus</i> Kunth	7
Gambar 2. Struktur senyawa flavonoid dan fenolik utama daun kenikir	8
Gambar 3. Struktur kuersetin.....	10
Gambar 4. Struktur kitosan.....	14
Gambar 5. Struktur natrium tripolifosfat.....	15
Gambar 6. Gambaran kompleksasi nanopartikel dengan teknik gelasi ionik..	16
Gambar 7. Mekanisme kerja reaksi pembentukan garam flavilium	41
Gambar 8. Mekanisme reaksi identifikasi senyawa saponin	42
Gambar 9. Mekanisme reaksi antara fenolik dengan FeCl_3	42
Gambar 10. Mekanisme reaksi antara tanin dengan FeCl_3	43
Gambar 11. Mekanisme reaksi senyawa steroid.....	44
Gambar 12. Reaksi pembentukan kompleks flavonoid- AlCl_3	47
Gambar 13. Reaksi sambung silang antara kitosan dan natrium tripolifosfat ...	50
Gambar 14. Hasil plasebo nanosuspensi	52
Gambar 15. Hasil akhir sediaan nanosuspensi ekstrak daun kenikir	53
Gambar 16. Ilustrasi pengujian %EE sebelum dan sesudah sentrifugasi.....	60
Gambar 17. Mekanisme reaksi pemeriksaan glukosa dengan glukometer	66
Gambar 18. ^{Diagram} rata-rata GDP tikus sebelum-sesudah induksi DTLF	68
Gambar 19. Diagram perbandingan kadar glukosa darah setiap kelompok uji. .	70

DAFTAR TABEL

	Halaman	
Tabel 1.	Komposisi formula <i>nanocarrier</i> daun kenikir.....	31
Tabel 2.	Kelompok perlakuan hewan uji.....	34
Tabel 3.	Hasil uji skrining fitokimia daun kenikir	40
Tabel 4.	Hasil karakterisasi ekstrak daun kenikir	45
Tabel 5.	Hasil preparasi bahan nanosuspensi ekstrak daun kenikir	48
Tabel 6.	Hasil penentuan pH sediaan nanosuspensi ekstrak daun kenikir ..	54
Tabel 7.	Hasil ukuran partikel, PDI dan zeta potensial	57
Tabel 8.	Hasil persen efisiensi penyerapan.....	61
Tabel 9.	Rata-rata kadar glukosa darah puasa setiap kelompok uji	61

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Bagan prosedur kerja ekstraksi.....	86
Lampiran 2. Skema pembuatan <i>nanocarrier</i>	87
Lampiran 3. Skema pembuatan nanosuspensi ekstrak daun kenikir	88
Lampiran 4. Preparasi bahan pembuatan nanosuspensi.....	89
Lampiran 5. Uji aktivitas antidiabetes	90
Lampiran 6. Perhitungan persiapan hewan uji	91
Lampiran 7. Komposisi pakan diet tinggi lemak dan fruktosa	92
Lampiran 8. Perhitungan dosis metformin.....	93
Lampiran 9. Perhitungan pembuatan sediaan uji	94
Lampiran 10. Hasil determinasi tanaman kenikir.....	96
Lampiran 11. Perhitungan rendemen ekstrak daun kenikir	97
Lampiran 12. Hasil uji skrining fitokimia.....	98
Lampiran 13. Hasil karakterisasi ekstrak daun kenikir	99
Lampiran 14. Penentuan kurva standar kuersetin.....	100
Lampiran 15. Penentuan kadar flavonoid total ekstrak daun kenikir	101
Lampiran 16. Sertifikat hewan uji	102
Lampiran 17. CoA kitosan	103
Lampiran 18. CoA asam sitrat.....	104
Lampiran 19. Hasil karakterisasi sediaan nanosuspensi	105
Lampiran 20. Analisis hasil statistik uji normalitas <i>shapiro wilk</i>	111
Lampiran 21. Analisis statistik uji <i>one way</i> ANOVA dan uji <i>post hoc</i>	113

Lampiran 22. Hasil uji statistik <i>t-test paired</i>	122
Lampiran 23. Tabel Kadar Glukosa Darah Tikus	123
Lampiran 24. Perhitungan %Penurunan Kadar Glukosa Darah (%PKGD).....	125
Lampiran 25. Dokumentasi selama penelitian	126

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes didefinisikan sebagai salah satu jenis penyakit kronis baik ketika pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif (WHO, 2021). Prevalensi penyakit diabetes menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021, menyatakan bahwa Indonesia masuk ke kategori 5 besar dengan penyandang diabetes terbanyak di dunia yakni sebanyak 19,8 juta jiwa. Adapun perkiraan peningkatan jumlah penyandang diabetes sebanyak 28,6 juta di Indonesia pada tahun 2045 mendatang (Magliano *et al.*, 2021).

Jenis penyakit diabetes melitus yang paling banyak diderita saat ini adalah diabetes melitus tipe 2. Penyakit diabetes melitus tipe 2 dapat dapat ditangani secara farmakologi dengan pemberian obat antidiabetes oral (Alarcon *et al.*, 2000). Pemberian obat antidiabetes oral ini hanya diberikan bila pengaturan diet yang dilakukan pasien masih tidak dapat mengendalikan kadar gula darah. Penggunaan obat antidiabetes oral konvensional memiliki efek samping yang menimbulkan rasa tidak nyaman bagi pasien seperti hipoglikemia, hematologik, gangguan pencernaan, asidosis laktat, nyeri abdomen dan lain sebagainya.

Akhirnya peneliti melakukan pengembangan terhadap pengobatan diabetes melitus melalui jalur alternatif yakni menggunakan bahan aktif berbahan dasar dari alam yang relatif aman (Kartika dkk., 2013). Jalur pengobatan alternatif dengan menggunakan tumbuhan alam yang diketahui berkhasiat sebagai obat ini

dimaksudkan untuk meminimalisir efek samping yang kemungkinan dapat terjadi dari konsumsi obat antidiabetes oral konvensional. Para ilmuwan sudah banyak melakukan pengembangan tanaman obat yang diketahui memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes dengan efek samping sekecil mungkin, salah satunya adalah daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) (Suhardinata, 2015).

Metabolit sekunder yang banyak terkandung di dalam daun kenikir yaitu senyawa flavonoid seperti kuersetin, mirisetin, luteonin, apigenin, dan kaempferol (Chan *et al.*, 2016). Hasil penelitian Sahid (2016), secara *in vivo* kuersetin mampu melindungi fungsi dari sel β pankreas serta menurunkan kadar glukosa dalam darah. Terbukti dari menurunnya kadar glukosa darah pada tikus Wistar yang sebelumnya diinduksi *streptozotocin* (STZ) dengan dosis lebih dari 40 mg/kg BB secara intraperitoneal.

Berdasarkan hasil penelitian Rahayu (2019) mengenai uji aktivitas antidiabetes ekstrak daun kenikir didapatkan hasil ED50 ekstrak daun kenikir yakni sebesar 333 mg/kgBB dimana hal ini menunjukkan adanya aktivitas farmakologi dari antidiabetes. Hal ini didukung dengan flavonoid sebagai antioksidan yang mampu mengikat radikal bebas dimana bila dihubungkan dengan pencegahan diabetes adalah pencegahan dari kerusakan oksidatif pada sel β pankreas (Sandhar *et al.*, 2011). Berdasarkan pengujian yang dilakukan oleh Sahid (2016), daun kenikir diketahui memiliki profil penghambatan yang baik terhadap modulasi karbohidrat enzim seperti α -glucosidase, yang berhubungan dengan penyerapan glukosa di dalam organ usus.

Setelah dilakukan pengujian aktivitas terhadap ekstrak, selanjutnya perlu diadakan pengembangan atau inovasi untuk meningkatkan efektivitas farmakologi dari daun kenikir ini baik dari sisi sistem penghantaran obatnya maupun jenis sediaan yang digunakan. Salah satu sistem penghantaran yang dapat dikembangkan adalah sistem nanopartikel (Fitri dkk., 2020). Nanopartikel dinilai sebagai sistem pembawa yang menjanjikan karena memiliki kemampuan difusi dan penetrasi lebih baik di dalam tubuh.

Sistem penghantaran menggunakan sistem nanopartikel ditujukan agar proses enkapsulasi yang dilakukan dapat lebih melindungi senyawa metabolit sekunder di dalam ekstrak agar tidak mudah terdegradasi oleh tubuh sebelum menghantarkan efeknya menuju target terapi. Salah satu kelompok polimer nanopartikel yang sudah banyak digunakan adalah kitosan dan natrium tripolifosfat dimana pasangan polimer ini sering digunakan sebagai polimer nano dengan metode gelasi ionik atau sambung silang. Kitosan memiliki sifat biokompatibel, biodegradabel dan tidak toksik serta kitosan mudah dimodifikasi dalam formula sebagai pembawa bagi bahan aktif agar tetap stabil.

Tujuan nanosuspensi ini dibuat dengan metode sambung silang sebab gugus amin pada kitosan bersifat kationik yang akan membentuk ikatan silang dengan tripolifosfat yang bersifat anionik, sehingga ikatan ini bersifat kompleks yang akan membentuk campuran stabil dan ukuran partikel nano yang diinginkan. Pada penelitian ini akan diberikan variasi terhadap konsentrasi natrium tripolifosfat dimana crosslinker ini akan mempengaruhi proses ikatan sambung silang yang akan menunjukkan kekuatan ikatan tersebut. Semakin bagus ikatan

sambung silang yang dihasilkan maka karakteristik sediaan yang dihasilkan juga akan semakin berpengaruh.

Sistem enkapsulasi sediaan ini juga mampu meningkatkan bioavailabilitas yang akan membantu peningkatan aktivitas farmakologi ekstrak daun kenikir sebagai agen antidiabetes. Sehingga penghantaran senyawa aktif ekstrak daun kenikir dapat langsung tertuju ke target terapi dibandingkan ekstrak daun kenikir yang tidak dienkapsulasi dalam polimer kesempatan untuk mengalami degradasi di dalam tubuh semakin besar. Sediaan nanopartikel akan diformulasikan dengan ekstrak daun kenikir ED₅₀ 333 mg/kgBB kepada hewan uji dengan harapan senyawa flavonoid pada ekstrak dapat lebih terlindungi dan menghasilkan efek terapi yang lebih baik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka permasalahan penelitian yang dapat dirumuskan diantaranya sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi natrium tripolifosfat terhadap karakteristik dari ketiga formula sediaan nanosuspensi daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) yang dihasilkan?
2. Bagaimana persen efisiensi penyerapan dari ketiga formula nanosuspensi ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dalam penentuan formula terbaik sediaan yang digunakan untuk pengujian secara *in vivo*?
3. Bagaimana aktivitas antidiabetes sediaan nanosuspensi ekstrak etanol daun kenikir terhadap nilai persen penurunan kadar glukosa darah tikus yang terinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini, sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi natrium tripolifosfat terhadap karakteristik dari ketiga formula sediaan nanosuspensi daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) yang dihasilkan.
2. Menentukan persen efisiensi penyerapan dari ketiga formula nanosuspensi ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dalam penentuan formula terbaik sediaan yang digunakan untuk pengujian secara in vivo.
3. Mengetahui aktivitas antidiabetes sediaan nanosuspensi ekstrak etanol daun kenikir terhadap nilai persen penurunan kadar glukosa darah tikus yang terinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu diharapkan dapat menjadi sebuah sumber informasi terkait pengujian terhadap aktivitas antidiabetes dari ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) menggunakan sistem penghantaran berupa nanosuspensi. Selain itu pada penelitian ini juga memberikan informasi terkait hasil dari efisiensi penyerapan dari formula nanosuspensi ekstrak daun kenikir. Adanya penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan dalam hal pengembangan sediaan farmasi yang berkhasiat sebagai antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Alarcon, F.J., Jimenez, M., Reyes, R., and Romans, R. 2000, Hypoglycemic effect of extracts and fractions from Psacalium decompositum in alloxan and healthy diabetic mice, *J Ethnopharmacol*, 72(2):21-27.
- Al-Daihan, S. & Bhat, R.S. 2012, Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed, and bark of phoenix dactylifera, *African Journal of Biotechnology*, 11(42): 10021-10025.
- Almasdy, D., Sari, D.P., Suhartin, Darwin, D. & Kurniasih, N. 2015, Evaluasi penggunaan obat antidiabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di suatu rumah sakit pemerintahan kota Padang-Sumatera Barat, *JSFK*, 2(1): 104 – 110.
- Asyifah, D. 2015, „Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol akar tunjuk langit (*Helminthostachys zeylanica* (Linn) Hook) terhadap tikus jatan galur Wistar yang diinduksi aloksan, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Ariyanta, H. A. 2016, Preparasi Nanopartikel dan Aplikasinya Sebagai Antibakteri Penyebab Luka Infeksi, *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 10(1): 36–42.
- Azis, T., Febrizky, S. & Mario, A.D. 2014, Pengaruh jenis pelarut terhadap persen yield alkaloid dari daun salam India (*Murraya Koenigii*), *Jurnal Teknik Kimia*, 20(2): 1 – 6.
- Ergina, Nuryanti, S. & Pursitasari, I.D. 2014, Uji kualitatif senyawa metabolit sekunder pada daun palado (*agave angustifolia*) yang diekstraksi dengan pelarut air dan etanol, *Jurnal Akademia Kimia*, 3(3): 165 – 172.
- Banerjee, A., Qi, J., Gogoi, R., Wong, J., & Mitragotri, S. 2016, Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 238, 176–185.
- Baroroh, F., Aznam, N., & Susanti, H. 2011, Uji Efek Antihiperglikemik Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (*Gardenia augusta*, Merr) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *J.Ilm.Kefarm.*,1(1):43-5
- Bhardwaj, V., Kumar, M.N.V. 2006, Design of Estradiol Loaded PLGA Nanoparticulate Formulations: A Potential Oral Delivery System for Hormone Therapy, *Springer*, 23: 184-195.
- Bhumkar, D.R., Pokharkar, V.B. 2006, Studies on Effect of pH on Cross-linking of Chitosan With Sodium Tripolyphosphate: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, 7 (2): 50.

- BPOM RI. 2005, *Standarisasi ekstrak tumbuhan obat Indonesia, salah satu tahapan penting dalam pengembangan obat asli Indonesia*, Badan POM, Jakarta, Indonesia.
- Chan, E.W., Wong, K.S. & Chan, T.H. 2016, Ulam herbs of Oenanthe javanica and Cosmos caudatus: An overview on their medicinal properties, *Journal of Natural Remedies*, 16(4): 137 – 147.
- Deni, R., Yunahara, F., Avilla, T.B., Ros, S., Shirly, K. 2020, Antidiabetic activity of nanoparticles containing javanese turmeric rhizome extract: the strategy to change particle size, *International Journal of Applied Pharmaceutice*, 12(4) : 90-93.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005, *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes melitus*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas Klinik, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2017, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi Kedua, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Desmawati. 2017, Pengaruh Asupan Tinggi Fruktosa Terhadap Tekanan Darah, *Majalah Kedokteran Andalas*,4(1):31-39.
- Etuk, E.U. 2010, Animals models for studying diabetes mellitus, *Agriculture and Biology of North America*, 1(2): 130 – 134.
- Fitri, D., Kiromah, N. Z. W. dan Widiastuti, T. C. 2020, Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan Dengan Metode Gelasi Ionik, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1): 61.
- Gupta P, Vermani K, Garg S. 2002, Hydrogels : Form Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery, *Drug Discov Today*, 15(10): 569-579Guyton, A.C & Hall, J.E. 2006, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran edisi II*, Penerbit EGC, Jakarta, Indonesia.
- Haeria, Hermawati & Pine, A.T.U. 2016, Penentuan kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus spina-christi* L.), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(2): 57 – 61.
- Harbone, J.B. 1987, *Phytochemical methods*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Irianto, H.E., Muljanah, I. 2011, Proses Dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Penghantar Obat, *Jurnal Squalen*, 6 (1) : 1-8.
- Istiqomah. 2013, “Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan soklektasi terhadap kadar piperin buah cabe jawa (*Piperis retrofracti fructus*)”, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu

Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.

- Jacob, S.J.P., Finub, J.S., and Narayanan, A. 2012, Synthesis of silver nanoparticles using *Piper longum* leaf extracts and its cytotoxic activity against Hep-2 cell line, *Colloids Surf., B*, 91: 212-214.
- Jog, R., Burgess, D.J., 2018, Nanoamorphous drug products – Design and development, *Elsevier*, 553(1): 238-260.
- Kartika, I.G., Lestari, A.A., Swastini, D.A. 2013, Perbandingan Profil Penggunaan Terapi Kombinasi Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Unit Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(2): 62-69.
- Kaban, J., Bangun, H.D., Asteria, K.D. 2006, Pembuatan Membran Kompleks Polielektrolit Alginat Kitosan, *Jurnal Sains Kimia*, 10(1): 10-16.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2011, *Farmakologi dasar dan klinik*. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kristiantoro, D. 2014, “Evaluasi cara penggunaan injeksi insulin pen pada pasien diabetes melitus di RS “X” Purwodadi”, Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Kumar, D.P., Subas, D., Subrata, C. & Soumen, R. (2012), Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles of a Poorly Water Soluble Model Drug Ibuprofen, *J. Pharm*, 3(12) : 132-137.
- Kusuma, I.J., Prasetyorini, Wardatun, S., 2018, Toksisitas Ekstrak Daun Kenikir dengan Perbedaan Metode dan Jenis Pelarut, *Majalah Farmasi*, Universitas Pakuan.
- Latifah, 2015. ‘Identifikasi golongan senyawa flavonoid dan uji aktivitas antioksidan pada ekstrak rimpang kencur (Kaempferia galangal l.) dengan metode DPPH’, *Skripsi*, S.Si, Kimia, Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Lenzen, S. 2008, The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Diabetologia*, 51: 216 – 226.
- Lindsey, J., Baker, H. 2006, *Historical perspectives. In: Suckow The Laboratory Rat*, 2nd Edition, Elsevier, Boston.
- Li, J.H., Gautam, D., Han, S.J., Guettier, J.M., Cui, Y., Lu, H., Deng, C., O’Hare, J., Jou, W., Gavrilova, O., Buettner, C., Wess, J. 2009, Hepatic muscarinic acetylcholine receptors are not critically involved in maintaining glucose homeostasis in mice, *Journal of Diabetes*, 58: 2776 – 2787.

- Magliano, D.J., Boyko, E.J., Balkau, B., Barengo, N., and Barr, E. 2021, *Diabetes Atlas*, 10th Edition, International Diabetes Federation, United States of America.
- Mardliyati E, Sjaikhurrial El Muttaqien, Damai R Setyawati, Idah Rosidah, Sriningsih, 2012, *Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Sistem Penghantaran Insulin secara Oral*, Pusat Teknologi Farmasi dan Medika BPPT.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. (2012), Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat, *Majalah Farmasetik*, 8:1.
- Masitoh, S. 2011, "Penapisan fitokimia ekstrak etanol beberapa tanaman obat Indonesia serta uji aktivitas antidiabetes melitus melalui penghambatan enzim α -glukosidase", *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Mohanraj U. J and Y Chen, 2006, Nanoparticles - A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1): 561-573.
- Moshawih, S., Cheema, M.S., Ahmad, Z., Zakaria, Z.A. & Hakim, M.N. 2017, A comprehensive review on *Cosmos caudatus* (Ulam Raja): Pharmacology, ethnopharmacology, and phytochemistry, *IRJS*, 1(1): 14 – 31.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2): 361 – 367.
- Mustafa, R.A., Hamid, A.A., Mohamed, S., Bakar, F.A. 2010, Total phenolic compounds, flavonoids and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants, *Journal of Food Science*, 75(1): C28-35.
- Nainggolan, B.M.H. 2009, Perbandingan uji tukey (uji beda nyata jujur (BNJ)) dengan uji fisher (uji beda nyata terkecil (BNT) dalam uji lanjut data rancangan percobaan, *Majalah Ilmiah Panorama Nusantara*, 11 – 17.
- Norazlina, M., Ehsan, S.Z., Adilah, K.N., Lee, C.P., Farhana, E., Derick, P., Nirwana, S.I., Nazrun, A.S., Norliza, M. 2013, Acute Toxicity Study of *Cosmos caudatus* on Biochemical Parameters in Male Rats, *Jurnal Sains Malaysiana*, 42(9): 1247–1251
- Nugroho, A.E. 2006, Review hewan percobaan diabetes mellitus: Patologi dan mekanisme aksi diabetogenik, *Biodiversitas*, 4(7): 379 – 381.
- Otto, G. M., Franklin, C. L., Clifford, C. B. 2015, Chapter 4 - Biology and Diseases of Rats, *Laboratory Animal Medicine Journal*, 4(3): 1-5.
- Pebriana, R.B., Wardhani, B.W.K., Widayanti, E., Wijayanti, N.L.S., Wijayanti, T.R., Riyanto, S., dkk. 2008, Pengaruh ekstrak metanolik daun kenikir

- (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap pemacuan apoptosis sel kanker payudara, *Pharmachon*, 9(1): 21 – 26.
- Perles, C.E., Volpe, P.L., 2008, Glucometer Analysis, *Journal of Chemical Education*, 85: 686-688
- Peter, H., Frank, S., Sascha, S., 2012, Measurement of Enzyme Kinetics bu Use of a Blood Glucometer, *Journal of Chemical Education*, 89:1582-1586
- Primadina, M.A. 2015, The effect of menstrual cycle to blood glucose levels, *Journal Majority*, 4(3): 65 – 70.
- Puspitaningrum, I., Kusmita, L. Mutmainah. 2015, Pembuatan tepung umbi kimpul (*Xanthosoma violaceum* Schott.) dan pemanfaatannya sebagai antidiabetes mellitus Tipe 2, Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal Sebagai Agen Kemopreventif Pada Terapi Kanker, *Skripsi*, Semarang, Indonesia.
- Putri, A.A.S., Hidajati, N. 2015, Uji aktivitas antioksidan senyawa fenolik ekstrak methanol kulit batang tumbuhan nyiri batu (*Xylocarpus moluccensis*), *Journal of Chemistry*, 4(1): 1 – 6.
- Rawat, A., Singh, D., 2006, Nanocarrier : Promising vehicle for Bioactive Drug, *Bio Pharmaceutical Bulletin*, 9 : 1790-1798.
- Rees, D. A., Alcolado, J. C. 2005, Animal models of diabetes mellitus. Diabetic Medicine, *A Journal of the British Diabetic Association*, 22(4), 359–370.
- Rowe, R.C. et al. 2009, *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The. Pharmaceutical Press, London, England, United Kingdom.
- Sahid, A.P.N. 2016, “Pengaruh bubuk daun kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar diabetes diinduksi streptozotocin”, *Artikel Penelitian, S.Gz.*, Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Sandhar, H.K., Kumar, B., Prasher, R., Tiwari, P., Salhan, M. & Sharma, P. 2011, A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids, *Internationale Pharmaceutica Sciencia*, 1(1): 25 – 41.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I. & Makang, V.M.A. 2008, Analisis fitokimia tumbuhan obat di kabupaten Minahasa Utara, *Chemistry Progress*, 1(1): 47 – 53.
- Schellenkens, H., Ellen, H.M., Christine, C., Kooijman, M., Peter, M.K. 2012, The ability of animal studies to detect serious post marketing adverse events is limited, *Elsevier*, 64(3): 345-349.

- Setiabudi, D.A. & Tukiran. 2017, Uji skrining fitokimia ekstrak methanol kulit batang tumbuhan klampok watu (*Syzygium litorale*), *Journal of Chemistry*, 6(3): 155 – 160.
- Setty, S.G., Crasto, W., Jarvis, J., Khunti, K., Davies, M.J. 2016, New insulins and newer insulin regimens: A review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med Journal*, 92: 152– 164.
- Shen, Y., Prinyawiwatkul, W., Xu, Z. 2019, Insulin: A review of analytical methods, *Analyst Journal*, 144: 4139–4148.
- Singh, A., Deep, A., 2011, Formulation and Evaluation of Nanoparticle as a Drug Delivery System, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, Chemical*, 8 : 86-90
- Sugiyanto. 1995, *Petunjuk praktikum farmasi*, Edisi ke-4, Laboratorium Farmasi dan Taksonomi UGM, Yogyakarta, Indonesia.
- Suhardinata, F. 2015, “Pengaruh bubuk daun kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap kadar Malondialdehyde plasma tikus wistar diabetes diinduksi streptozotocin”, *Artikel Penelitian, S.Gz.*, Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Andayana, I.k., Setiadi, A.A.P., dan Kusnandar. 2008, *ISO Farmakoterapi*, edisi ke-1, PT ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Sumardjo, Damin. 2006, *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Swarbrick, J. 2007, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd, Informa Healthcare USA Inc., New York, USA.
- Tiyaboonchai, W., 2003, Chitosan Nanoparticles: A Promising System for Drug Delivery, *Naresuan University Journal*, 11(3): 51-66.
- Tjay, T.H., Rahardja, K. 2007, *Obat-obat penting khasiat, penggunaan, dan efek sampingnya*, Edisi ke-6, Alex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Triplitt, C., Zuo, P., Fernandez, M., Sriwijitkamol, A., Wajcberg, E., Cervera, A., 2008, Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes, *American Journal of Physiology*, 294(5): 846-852.
- Tungtong, S., Okonogi, S., Chowwanapoonpohn, S., Phutdhawong, W., Yotsawimonwat. 2012, Solubility, Viscosity and Rheological Properties of Water Soluble Chitosan Derivatives, *Maejo International Journal of Science and Technology*, 5(2): 315-322.

- Vaughn, J.M. & William, R.O. 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Third Edition Volume I, Informa Healthcare, New York, USA.
- Vasu, S., Neville, H., Clenaghan, M. & Flatt, P.R. 2016, Molecular mechanisms of toxicity and cell damage by chemicals in a human pancreatic beta cell line, *Pancreas Journal*, 1 – 10.
- Vauthier, C., Bravo, O., Ponchel, G., 2007, *Core-Shell Polymer Nanoparticle Formulation for the Oral Administration of Peptides and Protein*, Bova Science Publisher, New York.
- Wagner, H., Bladt, S. & Zgainski, E.M. 1984, *Plant drug analysis a thin layer chromatography atlas*, Springer-Verlag, Heidelberg, Jerman.
- Wang, X., Na, C., Xian, T. 2008, Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(40): 735.
- Wijaya, D.P., Paendong, J.E. & Abidjulu, J. 2014, Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan dari daun nasi (*Phrynum capitatum*) dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), *Jurnal MIPA Unsrat Online*, 3(1): 11 – 15.
- Wijayanti, M.N. 2016, “Uji aktivitas antioksidan dan penetapan kadar fenolik total ekstrak etanol buah buni (Antidesma bunius (L.) Spreng) dengan metode 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) dan metode folin-ciocalteu”, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Wilkinson, J.M., Halley, S. & Towers, P.A. 2000, Comparison of male reproductive parameters in three rat strains: Darl Agouti, Sprague-Dawley, and Wistar, *Lab Animals Australia*, 34: 70-75.
- Yuniarti, N., Maulawati, R.N. & Pramono, S. 2014, Pengaruh pemberian fraksi larut air ekstrak etanolik pisang kapas (*Musa paradisiaca* L.) terhadap kadar glukosa darah secara in vivo dan pelacakan senyawa aktifnya, *Traditional Medicine Journal*, 19(2): 9 – 17.
- Yushin, G., Korneva, G., Mochalin, V., Stravato, A., Behler, K.D., 2008, Nanodiamond-Polymer Composite Fibers and Coatings, *ACS Journal*, 3(2): 363-369.