

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN
KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.) DAN HISTOPATOLOGI
PANKREAS TERHADAP TIKUS GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

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



Oleh:

YUNI FITRIANI

08061181419006

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL
DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.) DAN
HISTOPATOLOGI PANKREAS TERHADAP TIKUS
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nama Mahasiswa : YUNI FITRIANI

NIM : 08061181419006

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 08 Juni 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 Juli 2018

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

NIPUS. 198803082014082201

Pembahas:

1. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

2. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 196807231994032003

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL
DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.) DAN
HISTOPATOLOGI PANKREAS TERHADAP TIKUS
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nama Mahasiswa : YUNI FITRIANI
NIM : 08061181419006
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas
Sriwijaya pada tanggal 01 Agustus 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan
disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 02 Agustus 2018

Ketua:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

(.....)

Anggota:

1. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

(.....)

2. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 196807231994032003

(.....)

3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

(.....)

4. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

(.....)

5. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

NIPUS. 198803082014082201

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yuni Fitriani
NIM : 08061181419006
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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 yang 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, 28 Agustus 2018
Penulis,



Yuni Fitriani
NIM. 08061181419006

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Yuni Fitriani
NIM : 08061181419006
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan Histopatologi Pankreas terhadap Tikus Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, 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, 28 Agustus 2018
Penulis,



Yuni Fitriani
NIM. 08061181419006

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۖ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۖ

“Karena sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.
Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.”
(Q.S Al-Insyirah : 5-6)

“Barang siapa menginginkan kebahagiaan di dunia maka haruslah dengan ilmu, barang siapa yang menginginkan kebahagiaan di akhirat haruslah dengan ilmu, dan barang siapa yang menginginkan kebahagiaan pada keduanya maka haruslah dengan ilmu”
(HR. Ibn Asakir)

삶의 위대한 끝은 지식이 아니라 행동이다

Skripsi ini kupersembahkan untuk kedua orangtuaku tercinta, adikku tersayang, keluarga besar yang selalu mendukungku, dosen pembimbing terhebatku, sahabat serta teman seperjuangan yang selalu menguatkan, dan seluruh pejuang skripsi didunia.

Motto:

“Hidup tanpa ilmu bagaikan pohon yang tidak berbuah, maka sepahit apapun proses menuntut ilmu pasti akan berbuah manis pada akhirnya”

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang berkat rahmat, nikmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) dan Histopatologi Pankreas terhadap Tikus Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan”. Shalawat serta salam senantiasa terhaturkan kepada Nabi agung Muhammad Shallallahu ‘alaihi Wasallam. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada jurusan Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi kandungan dari daun kirinyuh dalam pengobatan diabetes.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT, Berkat rahmat dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
2. Ayahanda (Sudono) dan Ibunda (Suyanti) tercinta, yang selalu menyisipkan namaku dalam setiap do’a pada Sang Maha Pemberi, yang selalu menguatkan dan memberikan nasihat, kasih sayang, dan motivasi tiada henti, dukungan moril dan materil. Mereka pula yang mengajarku arti perjuangan dan pengorbanan setiap detik menimba ilmu disini.
3. Adikku (M. Ashraf Assyafiq) tersayang, yang selalu kurindu, terimakasih telah membuat suasana lebih berwarna. Jadilah anak yang sholeh dan membanggakan orang tua, bangsa serta agama.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Iskhaq Iskandar, selaku Dekan Fakultas MIPA, Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri atas bimbingan, kesempatan, sarana, dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., selaku pembimbing pertama dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., selaku pembimbing kedua dan selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu dan

kepercayaan, bimbingan, do'a, dan saran, serta semangat dan motivasi untuk mengejar masa depan selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.

6. Ibu Fitrya, M.Si., Apt., Ibu Dr. Miksusanti, M.Si., Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm.Klin., Apt., Bapak Yosua Maranatha Sihotang, S.Farm., M.Si., Apt., selaku dosen penguji dan pembahas yang telah banyak memberikan masukan dan saran kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Put, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan menyelesaikan studi.
9. Penghuni UPT Klinik (Mbak Sulis dan Kak Hambali) Universitas Sriwijaya yang begitu banyak memberikan bantuan dan ilmu pengetahuan hingga akhirnya penelitian berjalan dengan lancar.
10. Sahabat sekamarku (Annisa Haryati dan Risti Indah Safitri) terimakasih telah menjadi teman seperjuangan sehari-hari, telah sudi mendengarkan tiap keluhan dan curhatan gajeku, terimakasih telah menjadi kawan tidur, kawan makan, kawan nugas, kawan segalanya. Khususon ristik kawan dari pertama registrasi sampai detik ini, kawan setiap harus ke Palembang pas penelitian, kawan yang selalu aku pinjem motornya big thanks yaaa tik. Walaupun singkat namun kalian mampu menemani keseharianku dan mengatasi kesepianku di kostan thankyu guys!!. Waktu dan kenangan yang kita habiskan sangat berharga dan tak terlupakan love you guys.
11. Keluarga berhargaku STRESS OUT (Annisa iko, Ristik si mager, Indry cabe, Rijak curut, Rae si gadis, Deni penggila oppa, Ummi Her cantik) yang selalu menjadi tempat diskusi pertama, tempat gosip pertama, tempat bertanya pertama, tempat main pertama. Terimakasih telah mewarnai empat

tahunku di UNSRI. Semoga kita tetap menjadi teman, sahabat sekaligus keluarga selamanya.

12. My Cabe (INDRY NURFITRIANINGSIH) terima kasih buat bantuan selama penelitian, terimakasih telah bersedia kurepotkan, terimakasih telah menjadi bagian hari-hariku sebagai teman sejombloan walau hanya kamu yang jomblo, sebagai informan pertama dan sebagai teman ngomong jawa. Terimakasih motivasi dan semangatnyaa. DENI WAHYUNI SAFITRI, terimakasih telah menjadi tempat ngeprint pertama, maaf selalu kurepotkan, teman diskusi kpop walaupun aku abal abal, teman yang selalu memberikan saran. Teman seperjuangan semproku (Maidilah dan Umi Hanik) dan seperjuangan semhas dan sidang (Ridwan) yang selalu menjadi sasaran bertanyaku dan jadi patokan kapan penelitian dan revisian. Finally terimakasih banyak guys, bersyukur bisa ketemu kawan seperti kalian di masa kuliahku.
13. My Curut (RIZA INDAH SARI) terimakasih juga buat bantuan selama penelitian, selama bolak balik ngelab, selama revisian bareng, temen galau bareng, pendengar setia keluh kesah selama nge-skripsi. Mak TM (Tri Meidayanti) yang selalu bersedia menjadi tempat menginap saat ke Palembang, temen yang selalu nempatin bangku waktu kuliah, jago debat dan sesama penyuka mi instan. Terimakasih juga untuk kawanku Aprili Mazona yang telah memberi julukan baru selama ngampus disini yang entah dari mana hehe, terimakasih motivasi dan dukungannya. Semoga Allah selalu memberikan perlindungan kepada kalian semua.
14. My Kirinyuh tim (Badri, Deni, dan Ririn) teman satu tanaman terimakasih telah bersedia berbagi dalam segala hal dan membantu hingga penelitian ini selesai.
15. Teman seperjuangan Farmasi 2014 (Ikuk, kak Nisa, Desi, Asfa, Novi, Eka A, Ulum, Hexes, Aul, Ajeng, Ria, Damay, Veni, Arin, Merie, Dyah, Iin, Eka W, Puput, Umami tipung, Tiara, Ayik, dan semua teman kelas A dan B yang tidak bisa disebutkan satu persatu), terimakasih atas kebersamaan dan kenangan yang telah terlewati semoga kita semua sukses selalu.
16. Kakak terbaikku, kak adil terimakasih telah menemani dan mendukungku

hingga saat ini, teman-temanku yang jauh disana (Jubre, Ibul, Asti, Riyana, Amalia, Huda, Zen, Ipeh, Mbak Vina, Mbak Catur, dan Mbak Mika) yang selalu nanya kapan wisuda dan selalu memberi dukungan. Terimakasih juga untuk saudariku tercinta reni yang selalu menjadi saudari terbaik saat dirumah.

17. Kakak pembimbing penelitianku kak Yuni Eka Sari, S.Farm terimakasih atas bimbingan, saran, dan semangat yang diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini selesai.
18. Seluruh Mahasiswa yang berada di bawah naungan Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, dan 2017 serta teman seperjuangan pengurus Himpunan Keluarga Farmasi (HKMF) Universitas Sriwijaya atas kebersamaan, solidaritas, dan yang turut melengkapi cerita dalam perjuangan meraih toga.
19. Seluruh pihak yang telah membantu, memberikan do'a, dan dorongan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala merahmati dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu dengan berlipat ganda. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 28 Agustus 2018
Penulis,



Yuni Fitriani
NIM. 08061181419006

**ANTIDIABETIC ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACT OF KIRINYUH
LEAVES (*Chromolaena odorata* L.) AND PANCREAS
HISTOPATHOLOGY IN RATS WISTAR STRAIN INDUCED BY
ALLOXAN**

**Yuni Fitriani
08061181419006**

ABSTRACT

A study of antidiabetic activity of ethanol extract of kirinyuh leaves (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) and histopathology of alloxan-induced wistar rats. Secondary metabolites of kirinyuh leaf were separated by maceration method with 96% ethanol solvent. Kirinyuh ethanol extracts contain flavonoids, alkaloids, tannins, phenolics, saponins, steroids, and triterpenoids. Ethanol extract kirinyuh leaf made with the level of dose variation that is 150, 300, and 600 mg/kgBW. As a positive control compound used insulin dose 1 IU/kgBW, negative control of suspension of Na-CMC 0.5%. Tests were performed by measuring fasting blood glucose levels of rats using GOD-PAP enzymatic method using DTN-410-K photometer on days 0, 10, 15, and 20. The mean percentage of decreased blood glucose levels for positive control group was 31.28%, and 3 groups of ethanol extract of leaf kirinyuh dose 150, 300, and 600 mg/kgBW respectively 27.29%, 34.68%, and 52.24%. This shows that the highest ethanol extract 600 mg/kgBW has the best antidiabetic activity compared with insulin and other dose with significant difference ($p < 0.05$). Histopathologic preparations are prepared according to standard procedures with hematoxylin-eosin staining. The variables examined in this study are endocrine cell necrosis of Langerhans Islet in the pancreas. The histopathologic features showed necrosis of Langerhans islet endocrine cells in the negative control group and improvement in the positive control group and the three treatment groups. The best improvement was seen in the dose group of 600 mg/kgBW. This suggests that giving the highest doses of chloroethane ethanol extract of 600 mg/kgBW can lower blood glucose levels and improve the pancreas image that has been damaged better than other doses.

Keyword(s) : kirinyuh leaves, antidiabetes, alloxan, blood glucose level, pancreatic histopathology

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN
KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.) DAN HISTOPATOLOGI
PANKREAS TERHADAP TIKUS GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI
ALOKSAN**

**Yuni Fitriani
08061181419006**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) dan histopatologi pankreas tikus galur wistar yang diinduksi aloksan. Metabolit sekunder dari daun kirinyuh dipisahkan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak etanol daun kirinyuh mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, fenolik, saponin, steroid, dan triterpenoid. Ekstrak etanol daun kirinyuh dibuat dengan tingkat variasi dosis yaitu 150, 300, dan 600 mg/kgBB. Sebagai pembanding kontrol positif digunakan insulin dosis 1 IU/kgBB, kontrol negatif suspensi Na-CMC 0,5%. Pengujian dilakukan dengan mengukur kadar glukosa darah puasa tikus dengan metode enzimatik GOD-PAP menggunakan fotometer DTN-410-K pada hari ke- 0, 10, 15, dan 20. Hasil rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah untuk kelompok kontrol positif sebesar 31,28%, serta 3 kelompok perlakuan ekstrak etanol daun kirinyuh dosis 150, 300, dan 600 mg/kgBB berturut-turut 27,29%, 34,68%, dan 52,24%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol dosis tertinggi 600 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes yang paling baik dibanding dengan insulin dan dosis lainnya dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Preparat histopatologi dibuat sesuai prosedur baku dengan pewarnaan hematoxilin-eosin. Variabel yang diperiksa dalam penelitian ini adalah nekrosis sel endokrin pulau Langerhans pada pankreas. Gambaran histopatologi memperlihatkan adanya nekrosis pada sel endokrin pulau Langerhans pada kelompok kontrol negatif dan adanya perbaikan pada kelompok kontrol positif dan ketiga kelompok perlakuan. Perbaikan paling baik terlihat pada kelompok dosis 600 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh dosis tertinggi 600 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki gambaran pankreas yang telah rusak lebih baik dibandingkan dosis yang lain.

Kata kunci: daun kirinyuh, antidiabetes, aloksan, kadar glukosa darah, histopatologi pankreas

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 AKADEMIK	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tumbuhan Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>)	5
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Kirinyuh	5
2.1.2 Kandungan Kimia	5
2.1.3 Khasiat Daun Kirinyuh	5
2.1.4 Flavonoid	5
2.2 Ekstraksi	10
2.3 Diabetes Mellitus	12
2.3.1 Definisi Diabetes Mellitus	12
2.3.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus	13
2.3.3 Pengobatan Diabetes Mellitus	15
2.4 Pankreas	18
2.5 Agen Diabetogenik	21
2.5.1 Hewan Percobaan	21
2.5.1 Mekanisme Alokasan sebagai Agen Diabetogenik	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.2 Alat dan Bahan	24
3.2.1 Alat	24
3.2.2 Bahan	24
3.3 Hewan Uji	25
3.4 Metode Penelitian	25
3.4.1 Determinasi Tumbuhan	25

3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh	25
3.4.3 Skrining Fitokimia Ekstrak	26
3.4.4 Persiapan Hewan Uji	28
3.4.5 Pembuatan Sediaan Uji	29
3.4.6 Prosedur Pengujian Antidiabetes dengan Menggunakan Metode Induksi aloksan pada tikus	31
3.4.6.1 Protokol Penelitian Uji Aktivitas	31
3.4.6.2 Prosedur Pengujian	31
3.4.6.3 Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>)	33
3.4.6.4 Penetapan Dosis Efektif (ED ₅₀)	34
3.4.7 Pengamatan Histopatologi Pankreas	34
3.4.8 Analisis Statistik	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Determinasi Tumbuhan <i>Chromolaena odorata</i>	36
4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Kirinyuh	36
4.3 Skrining Fitokimia	38
4.4 Penginduksian Aloksan pada Tikus Putih Jantan	45
4.5 Uji Aktivitas Antidiabetes	51
4.6 Penetapan Nilai <i>Area Under Curve</i> (AUC)	56
4.7 <i>Effective Dose</i> (ED ₅₀)	58
4.8 Analisis Data	60
4.9 Histopatologi Pankreas Tikus	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan	61
5.1 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	77
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	116

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelas insulitis	20
Tabel 2. Kelompok perlakuan uji aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun kirinyuh dengan variasi dosis yang diinduksi aloksan	29
Tabel 3. Prosedur pengukuran kadar glukosa darah metode GOD-PAP	33
Tabel 4. Data hasil skrining fitokimia simplisia dan ekstrak etanol daun kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>)	38
Tabel 5. Data rata-rata kadar glukosa darah hari ke-0 sampai hari ke-20	53
Tabel 6. Data rata-rata nilai AUC ₀₋₂₀ dan Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah (%PKGD)	57
Tabel 7. Data rata-rata Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah (%PKGD) berbagai dosis perlakuan ekstrak	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan kirinyuh (a), simplisia daun kirinyuh (b)	5
Gambar 2. Struktur umum (a) flavonoid, (b) isoflavonoid, (c) neoflavonoid ..	9
Gambar 3. Anatomi pankreas	19
Gambar 4. Gambaran histopatologi derajat insulitis dengan pewarnaan HE perbesaran 400 x	20
Gambar 5. Struktur aloksan	23
Gambar 6. Reaksi Flavonoid (a) reaksi dengan metode Wilstater, (b) reaksi dengan NaOH 10%	39
Gambar 7. Reaksi alkaloid dengan reagen Wagner	40
Gambar 8. Reaksi alkaloid dengan reagen Mayer	40
Gambar 9. Reaksi alkaloid dengan reagen Dragendorff	41
Gambar 10. Reaksi hidrolisis saponin dalam air	41
Gambar 11. Reaksi senyawa fenolik dan FeCl_3	41
Gambar 12. Reaksi terpenoid/steroid	42
Gambar 13. Hasil KLT flavonoid ekstrak etanol daun kirinyuh (a) UV 254 nm (b) UV 366 nm (c) setelah disemprom AlCl_3	44
Gambar 14. Reaksi pembentukan kompleks flavonoid dengan AlCl_3	45
Gambar 15. Reaksi pembentukan senyawa berwarna pada penetapan kadar glukosa darah secara enzimatis	47
Gambar 16. Perbandingan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penginduksian aloksan	51
Gambar 17. Grafik hubungan rata-rata kadar glukosa darah tiap kelompok setelah induksi aloksan kecuali kelompok normal sampai hari ke- 20	53
Gambar 18. Grafik regresi linier antara dosis (mg/kgBB) dan %PKGD ekstrak etanol daun kirinyuh	59
Gambar 19. Gambaran histopatologi pulau Langerhans dengan pewarnaan HE perbesaran 400 x	64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	77
Lampiran 2. Uji Aktivitas Antidiabetes	78
Lampiran 3. Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	79
Lampiran 4. Perhitungan Persiapan Hewan Uji	80
Lampiran 5. Surat Determinasi Tanaman Kirinyuh	81
Lampiran 6. Perhitungan Rendemen Ekstrak	82
Lampiran 7. Penetapan Dosis Sediaan Uji	83
Lampiran 8. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	85
Lampiran 9. Contoh Perhitungan Kadar Glukosa Darah	90
Lampiran 10. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (KGD)	91
Lampiran 11. Tabel Berat Badan Tikus	92
Lampiran 12. Perhitungan Nilai AUC_{0-20}	93
Lampiran 13. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah	95
Lampiran 14. Perhitungan <i>Effective Dose</i> 50 (ED_{50})	97
Lampiran 15. Hasil Uji Statistika Normalitas	98
Lampiran 16. Hasil Uji Statistika <i>T-test</i> Berpasangan	101
Lampiran 17. Hasil Uji Statistika Terhadap Nilai AUC_{0-20}	103
Lampiran 18. Hasil Uji Statistika Terhadap Nilai %PKGD	105
Lampiran 19. Dokumentasi Penelitian	107
Lampiran 20. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh	111
Lampiran 21. Surat Keterangan Penggunaan Laboratorium UPT Klinik UNSRI	113
Lampiran 21. Sertifikat Hewan Uji	114
Lampiran 22. Sertifikat Persetujuan Etik	115

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>american diabetes association</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
ATP	: adenosin trifosfat
AUC	: <i>area under curve</i>
BB	: berat badan
DM	: diabetes mellitus
EDTA	: <i>ethylene diamin tetra acetic acid</i>
ED ₅₀	: <i>effective dose 50</i>
EEDK	: ekstrak etanol daun kirinyuh
GHRH	: <i>growth hormone releasing hormone</i>
GOD-PAP	: <i>glucose oxidase phenol aminophenazone peroxidase</i>
HbA1c	: hemoglobin a1c
HE	: hematoksilin-eosin
IDDM	: <i>insulin dependent diabetes mellitus</i>
IGF	: <i>insulin-like growth factor</i>
KGD	: kadar glukosa darah
KLT	: kromatografi lapis tipis
NaCl	: <i>sodium chloride</i>
NaCMC	: <i>sodium carboxy methyl cellulose</i>
NIDDM	: <i>non insulin dependent diabetes mellitus</i>
NPH	: <i>netral protamine hegedorn</i>
LSD	: <i>least significant differences</i>
PKGD	: penurunan kadar glukosa darah
PPAR	: <i>peroxisome proliferator activated receptor</i>
rpm	: rotasi per menit
SPSS®	: <i>statistical package for the social sciences</i>
IU	: international unit
UV	: ultraviolet
WHO	: <i>world health organization</i>
mg/kgBB	: miligram per kilogram berat badan
mg/dL	: miligram per desi liter

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu jenis penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia. Penyakit ini digolongkan menjadi dua yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Tipe 1 diabetes mellitus atau disebut juga dengan *insulin dependent diabetes mellitus* disebabkan karena adanya kerusakan sel β pankreas sehingga penderita mutlak memerlukan insulin, sedangkan tipe 2 diabetes mellitus atau *non insulin dependent diabetes mellitus* disebabkan oleh resistensi insulin, kurangnya produksi insulin, maupun keduanya (Dipiro *et al.*, 2011).

Timbulnya penyakit diabetes mellitus tipe 1 tidak dapat dicegah dengan olahraga ataupun diet seperti diabetes mellitus tipe 2 karena pada penyakit diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh kelainan sistem imun atau biasa disebut sebagai reaksi autoimun yaitu sistem imun menyerang sel diri sendiri. Reaksi autoimun ini dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh. Kelainan autoimun tersebut menyerang sel β pankreas yang kemudian menyebabkan rusaknya sel β pankreas sehingga insulin tidak dapat diproduksi dan penderita mutlak membutuhkan insulin.

Penggunaan insulin yang relatif sulit, harganya yang mahal, dan adanya efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan antidiabetik oral dalam jangka waktu lama, memicu masyarakat untuk kembali menggunakan obat tradisional sebagai alternatif dalam pengobatan diabetes mellitus. Oleh karena itu, semakin banyak dikembangkan penelitian dan terapi menggunakan tanaman obat

tradisional untuk mengobati penyakit diabetes mellitus. Saat ini lebih dari 400 jenis tanaman telah digunakan sebagai pengobatan alternatif dan komplementer diabetes, walaupun hanya sedikit yang telah diteliti secara ilmiah (Subroto, 2006).

Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) merupakan salah satu tumbuhan yang termasuk ke dalam *family Compositae* atau *Asteraceae*. Ekstrak air dari daun kirinyuh mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, tanin, steroid, dan saponin. Daun kirinyuh juga memiliki minyak esensial dengan kandungan *limonen*, *α pinene*, *β caryophyllene*, *cadinene*, *candinol* isomer, dan *camphora* (Inya-agma *et al.*, 1987).

Daun kirinyuh mempunyai sifat antioksidan sehingga dapat menangkap radikal bebas yang menyebabkan timbulnya berbagai penyakit degeneratif. Sifat antioksidan yang dimiliki tumbuhan kirinyuh dikarenakan senyawa kimia yang terkandung pada daunnya terutama flavon, flavonol, flavanon, kalkon, dan asam hidroksi benzoat (Alisi *et al.*, 2011). Zat selain flavonoid (auron, kalkon, flavon, dan flavonol) yang juga berperan sebagai antioksidan yaitu alkaloid, tanin, saponin, serta kandungan fenolik lainnya (Yuliani, 2012).

Mekanisme flavonoid sebagai antidiabetes berperan dalam pencegahan kerusakan serta memperbaiki sel β pankreas, menurunkan peroksidasi lipid dengan memperlambat timbulnya nekrosis pada sel dan juga peningkatan vaskularisasi sehingga kerusakan sel dapat dicegah dan regenerasi sel dapat ditingkatkan (Barku *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diketahui ekstrak etanol 95% daun kirinyuh dengan dosis 5, 2, 125, dan 250 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit lebih baik dan

bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$) dengan menggunakan glukometer (Marianne dkk., 2014).

Penggunaan insulin yang relatif sulit dan mahal serta adanya efek samping dalam penggunaan terapi penunjang dari obat antidiabetik oral membuat peneliti tertarik untuk menguji aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun kirinyuh. Kadar gula darah diukur menggunakan metode spektrofotometri dengan reagen kit *glucose oxidase phenol-aminophenazone proxidase* (GOD-PAP). Hasil yang diamati berupa penurunan kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi pankreas pada hewan uji tikus galur Wistar yang telah diinduksi aloksan. Peneliti berharap akan mendapatkan informasi mengenai persen penurunan kadar glukosa darah, bentuk histopatologi pankreas tikus, dan nilai dosis efektif (ED_{50}) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka permasalahan yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan?
2. Berapa dosis efektif (ED_{50}) ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan?
3. Bagaimana efek pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan mengenai uji aktivitas antidiabetes dari daun kirinyuh ini memiliki tujuan, antara lain:

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan.
2. Menentukan dosis efektif (ED₅₀) ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan.
3. Menganalisis efek pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L.) R. M. King & H. Rob.) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menambah wawasan masyarakat mengenai manfaat daun tumbuhan kirinyuh sebagai terapi alternatif dalam menurunkan kadar glukosa darah untuk terapi diabetes mellitus tipe 1. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi data penunjang untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan obat herbal dari daun kirinyuh sebagai terapi obat antidiabetes yang efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, H.N. 2016, Mengenal jenis-jenis insulin terbaru untuk pengobatan diabetes, *Majalah Farmasetika*, **1(4)**: 2 – 3.
- Alisi, C.S., Ojiako, O.A., Osuagwu, C.G. & Onyeze, G.O.C. 2011, Free radical scavenging and in-vitro antioxidant effects of ethanol extract of the medicinal herb *Chromolaena odorata* Linn, *Br J Pharm Res*, **1(4)**: 141 – 155.
- Ansel, H.C., Popovich, N.G. & Allen, L.V. 1995, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*, Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
- Baladraf, S. 2010, ‘Uji ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper cf. fragile* Benth) terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) jantan’, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Hasanudin, Makassar, Indonesia.
- Barku, V.Y.A., Boye, A. & Ayaba, S. 2013, Phytochemical screening and assessment of wound healing activity of the leaves of *Anogeissus leiocarpus*, *Eur J Exp Biol*, **3(4)**: 25.
- Brahmachari, G. 2011, Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: a critical survey, *Research Signpost*, **37/661(2)**: 191 – 197.
- Chotimah, C., Sutrisna, E.M. & Wahyuni, A.S. 2008, Uji penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak air herba jaka tua (*Scoparia dulcis* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Pharmacon*, **9(2)**: 50.
- Cing, J.M. 2010, ‘Potensi antihiperglikemia ekstrak kulit kayu mahoni (*Swietenia macrophylla* King) pada tikus yang diinduksi aloksan’, *Skripsi*, S.Si., Jurusan Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Cook, N.C. & Samman S. 1996, Review flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effect, and dietary sources, *J Nutr Biochem*, **(7)**: 67.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, M., Wijaya, I. & Wijayahadi, N. 2011, Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dan ekspresi insulin serta derajat insulinitis pankreas tikus sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin, *M Med Indonesia*, **45(2)**: 110.
- Dheer, R. & Bhatnagar, P. 2010, A study of the antidiabetic activity of *Barleria prionitis* Linn, *Indian Journal of Pharmacology*, **42(2)**: 70 – 73.

- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. & Posey, L.M. 2011, *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 8th edition, Mc Graw Hill, New York, USA.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. & Posey, L.M. 2015, *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 9th edition, Mc Graw Hill, New York, USA.
- Eriadi, A., Uthia, R. & Novita, R. 2017, Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap kadar glukosa darah dan histopatologi pankreas mencit putih jantan yang diinduksi aloksan, *Jurnal Farmasi Higea*, **9(2)**: 131 – 132.
- Etuk, E.U. 2010, Animal models for studying diabetes mellitus, *Agricultural and Biology Journal of North America*, **1(2)**: 131.
- Farnsworth, N.R. 1966, Biological and phytochemical screening of plants, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **55(3)**: 225 – 269.
- Fawzy, C., Abdallah, H.M., Mohamed, S.A.M., Fathy, M.S. & Amany, A.S. 2008, Antidiabetic and antioxidant activities of major flavonoids of *Cynanchum acutum* L. (asclepiadaceae) growing in egypt, *J Natureforsch*, **63**: 658 – 662.
- Fibriana, R. 2012, Diabetes mellitus dan terapi insulin, *Forum Penunjang*, **1(2)**: 6.
- Firdous, M., Koneri, R., Sarvaraidu, C.H. & Shubhapriya, K.H. 2009, NIDDM antidiabetic activity of saponins of momordica cymbalaria in streptozotocin-nicotinamide NIDDM mice, *Journal of Clinical and Diagnosis Research*, **3**: 1460 – 1465.
- Firgiansyah, A. 2016, 'Perbandingan kadar glukosa darah menggunakan spektrofotometer dan glukometer', *Skripsi*, S.ST., Analisis Kesehatan, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang, Indonesia.
- Fitrya & Muharni. 2014, Efek hiperurisemia ekstrak etanol akar tumbuhan tunjuk langit *Helminthostachys zaylanica* L. terhadap mencit jantan galur swiss, *Traditional Medicine Journal*, **19(1)**: 14 – 18.
- Gad, S.C. 2007, *Animal models in toxicology*, Taylor and Francis, New York, USA.
- Gorus, F.K., Mallaise, W.J. & Pieleers, D.G. 1982, Selective uptake of alloxan by pancreatic β -cell, *Biochemical Journal*, **208**: 514 – 515.
- Harborne, J.B. 1984, *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisa tumbuhan*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K & Soediro, I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.

- Harborne, J.B. 1987, *Phytochemical methods*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K. dan Soediro, I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hartika, R. 2009, 'Aktivitas inhibisi α glukosidase ekstrak senyawa golongan buah mahkota dewa', *Skripsi*, S.Si., Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Hasan, M., Khan, M.I., Umar, B.U. & Sadaque, M. 2013, Comparative study of the effect of ethanolic extract of *Swietenia mahagoni* seeds with rosiglitazone on experimentally induced diabetes mellitus in rats, *Faridpur Med Coll J*, **39**: 8 – 9.
- Hattenschwiler, S. & Vitousek, P. M. 2000, The role of polyphenols in terrestrial ecosystem nutrient cycling, *Review PII: S0169- 5347(00)01861-9 TREE*, **15(6)**: 239.
- Hidayah, R. 2008, 'Pengaruh lama pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap glukosa darah dan gambaran histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes', *Skripsi*, S.Si., Biologi, Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Malang, Malang, Indonesia.
- Hubrecht, R. & Kirkwood, J. 2010, *The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals*, 8th Edition, Wiley-Blackwell, New Jersey, USA.
- Husaeni, R.K. 2008, 'Efek ekstrak air buah tin (*Ficus carica* L.) terhadap kadar glukosa darah puasa tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi aloksan monohidrat', *Tesis*, M.Si., Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Iekram, A.M. 2015, 'Efek salep ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap penyembuhan luka sayat pada ayam petelur (*Gallus leghorn*)', *Skripsi*, S.Ked., Jurusan Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Inya-agma, S.I., Oguntimein, B.O., Sofowora, A. & Benjamin, V.T. 1987, Phytochemical and antibacterial studies on the essential oil of *Eupatorium odoratum*, *Int J Crude Drug Res*, **25(1)**: 50.
- Katzung, B.G. 2002, *Farmakologi dasar dan klinik*, edisi ke-3, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kroon, L.A. & Williams, C. 2013, 'Diabetes mellitus' cit Koda-Kimble Young's. *Applied therapeutics; the clinical use of drugs*, Lippincott Williams and Wolters Kluwer, Philadelphia, USA.

- Kurniawati, D., Sutrisna, E.M. & Wahyuni, A.S. 2012, Uji penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak etanol 70% daun buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Jurnal Biomedika*, **4(1)**: 4.
- Latifah. 2015, 'Identifikasi golongan senyawa flavonoid dan uji aktivitas antioksidan pada ekstrak rimpang kencur *Kaempferia galanga* L. dengan metode DPPH', *Skripsi*, S.Si., Kimia, Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Lenny, S. 2006, *Senyawa flavonoida, fenilpropanoida dan alkaloida*, Karya Ilmiah, Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Lenzen, S. 2007, The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Journal Diabetologia*, **51**: 217 – 221.
- Liu, X., Kim, J.K., Li, Y., Li, J., Liu, F. & Chen, X. 2005, Tannic acid stimulates glucose transport and inhibits adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *The Journal of Nutrition*, **135(2)**: 165 – 171.
- Lucacinova, A., Mojzis, J., Benacka, R., Keller, J., Maguth, T., Kurila, P., *et al.* 2008, Preventive effects of flavonoids on alloxan-induced diabetes mellitus in rats, *Journal Acta Vet. Brno*, **77**: 175 – 182.
- Mabry, T.J., Markham, K.R. & Thomas, M.B. 1970, *The systematic identification of flavonoid*, Springer Verlag, New York, USA.
- Marianne., Lesatri, P.D., Yulinah, S.E., Fisheri, K.N. & Nasution, R. 2014, Antidiabetic activity of leaves ethanol extract *Chromolaena odorata* (L.) R.M. King on induced male mice with alloxan monohydrate, *Jurnal Natural*, **14(1)**: 4.
- Markham, K.R. 1988, *Cara mengidentifikasi flavonoid*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol, *Jurnal Biofarmasi*, **3(1)**: 26 – 31.
- Nandari, R. 2006, 'Pengaruh pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) terhadap kadar testosteron bebas dan libido tikus jantan galur wistar', *Tesis*, M.Si., Jurusan Ilmu Biomedik, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Ngozi, I.M., Jude, I.C. & Catherine, I.C. 2010, Chemical profile of *Chromolaena odorata* (L.) King and Robinson leaves, *Pakistan Journal of Nutrition*, **8(5)**: 521 – 524.
- Nugroho, A.E. 2006, Hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik, *Jurnal Biodiversitas*, **7(4)**: 380.

- Nurhalimah. 2014, 'Aktivitas penyembuhan luka dari ekstrak etanol daun tekelan (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King.) yang diformulasi dalam sediaan gel pada mencit diabetes', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Phan, T.T., Wang, L., See, P., Grayer, R.J., Chan, S.Y. & Lee, S.T. 2001, Phenolic compounds of *Chromolaena odorata* protect cultured skin cells from oxidative damage: Implication for cutaneous wound healing, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **24(12)**: 1373 – 1379.
- Piero, N.M., Kimuni, N.S., Ngeranwa, N.J., Orinda, O.G., Njagi, M.J., Maina, D., *et al.* 2015, Antidiabetic and safety of *Lantana rhodesiensis* in alloxan induced diabetic rats, *J Develop Drugs*, **4(1)**: 2.
- Pink, A. 2004, *Gardening for the million project*, Literary Achive Foundation, Gutenberg, Jerman.
- Prameswari, O.M. & Widjanarko, S.B. 2014, Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes mellitus, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **2(2)**: 23.
- Prawiradiputra, B.R. 2007, Kirinyu (*Chromolaena odorata* (L.) R.M. King dan H. Robinson: Gulma padang rumput yang merugikan, *Bulletin Ilmu Peternakan Indonesia (WARTAZOA)*, **17(1)**: 46 – 52.
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 2005, *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Rajalakshmi, D. & Narasimhan, S. 1985, *Food antioxidants: sources and methods of evaluation* cit D.L. Madhavi: *food antioxidant, technological, toxilogical and health perspectives*. Marcel Dekker Inc., Hongkong.
- Riadini, R.K., Boy, B.R.S. & Sinung, F.P. 2015, Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun sambung nyawa (*Gynurapro cumbens* (Lour.) Merr) berdasarkan perbedaan metode ekstraksi dan umur panen, *e-journal*.
- Rijke, E. 2005, 'Trace-level determination of flavonoids and their conjugates: Application to plants of the leguminosae family', *Tesis*, PhD., Amsterdam University, Amsterdam, Netherlands.
- Rizky, B.A. 2015, White dragon fruit (*Hylocereus undatus*) potential as diabetes mellitus treatment, *J Majority*, **4(1)**: 69 – 72.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tingkat tinggi*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Rohilla, A. & Ali, S. 2012, Alloxan induced diabetes: mechanism and effects, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, **3(2)**: 819 – 820.

- Runiana, E.D.I.F. 2009, 'Distribusi sel insulin pankreas pada tikus hiperglikemia yang diberi diet tempe', *Skripsi*, S.K.H., Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor, 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)**: 37.
- Santosa, P.B. & Ashari. 2005, *Analisis statistik dengan microsoft excel dan SPSS*, Yogyakarta, Indonesia.
- Santoso, S. 2003, *Statistik nonparametrik konsep dan aplikasi dengan microsoft excel dan SPSS*, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Sari, J.F. 2011, 'Penerapan metode kromatografi lapisan tipis (KLT) untuk membedakan *Curcuma domestica*, Val., *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb., *Curcuma zedoaria* Rosc., *Curcuma mangga*, Val. & van Zijb., *Curcuma aeruginosa*, Roxb. dalam campuran', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M. & Baker, J.E., *et al.* 2014, *Safety and blood sample volume and quality of refined retroorbital bleeding technique in rats using a lateral approach*, Departemen of Radiation Oncology, Surgery, and Medicine, Medical Collage of Wisconsin, Milwaukee, WI. **43(2)**: 63 – 66.
- Soegondo, S. 2005, *Diabetes mellitus penatalaksanaan terpadu*, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, Indonesia.
- Spencer, J.P.E., Rice-Evans, C.A. & Srai, S.K.S. 2003, *Metabolism in the small intestine and gastrointestinal tract* in rice-evans, C. A. dan Packer, L. (eds). *Flavonoids in health and disease*, 2nd edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Suarsana, I.N., Priosoeryanto, B.P., Bintang, M. & Wresdiyati, T. 2010, Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan, *JITV*, **15(2)**: 120 – 121.
- Subroto, M.A. 2006, *Ramuan herbal untuk diabetes melitus*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Sulistyowati, Y., Soedjono, S.K., Mustofa. & Mulyono, B. 2013, Is there a difference between fisalin standardized extract from *Physalis angulata*. L and control on pancreatic function of sprague dawley rat induced by streptozotocin-nicotinamide?, *Proceedings of International Conference On Education, Technology and Science*, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia.

- Suntoro, H. 1983, *Metode pewarnaan: Histology dan histokimia*, Bhiratara Karya Aksara, Jakarta, Indonesia.
- Sweetman, S.C. 2005, *Martindale the complete drug reference*, 34th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Szkudelski, T. 2001, The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas, *Physiology Research*, **50**: 538.
- Tandra, H. 2007, *Segala sesuatu yang harus anda ketahui tentang diabetes*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G. & Kaur, H. 2011, Phytochemical screening and extraction: A review, *Journal Internationale Pharmaceutica Scientia*, **1(1)**: 100.
- Tjay & Rahardja. 2002, *Obat-obat penting, khasiat, penggunaan, dan efek sampingnya*, edisi ke-5, PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Tjitrosoedirdjo, S., Utomo, I.H. & Wiroatmodjo, J. 1984, *Pengelolaan gulma di perkebunan*, Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Triplitt, C.L., Reasner C.A. & Isley W.C. 2008, Diabetes mellitus In Dipiro, J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G. & Posey L.M. (eds). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 7th edition (1205 – 1223), Mc Graw Hill, New York, USA.
- Turner, C.D. & Bagnara, J.T. 1988, *Endokrinologi umum*, edisi ke-6, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Utami, M., Wowor, M.P. & Mambo, C. 2015, Uji efek pemberian ekstrak biji petai cina (*Leucaena leucocephala* L) terhadap kadar gula darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan aloksan, *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, **3(1)**: 364.
- Vaisakh & Pandey. 2012, The invasive weed with healing properties: a review on *Chromolaena odorata*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **3(1)**: 80.
- Voigt, R. 1995, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Soendani, N.S., UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wagner, H., Bladt, S. & Zgainski, E.M. 1984, *Plant drug analisis a thin layer chromatography atlas*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, USA.
- Wilcox, G. 2005, Insulin and insulin resistance, *Clin Biochem Rev*, **26(2)**: 19 – 39.

- Woodley, M. & Whelan, A. 1995, *Pedoman pengobatan*, Andi Offset Esensia Medika, Yogyakarta, Indonesia.
- Yenti, R., Afrianti, R. & Afriani, L. 2011, Formulasi krim ekstrak etanol daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* L.) untuk penyembuhan luka, *Majalah Kesehatan Pharma Medika*, **3(1)**: 230.
- Yenti, R., Afrianti, R. & Endang, A.P. 2014, Formulasi krim ekstrak etanol daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* L.) sebagai antiinflamasi, *Scientia*, **4(1)**: 11.
- Yuliani, N. S. 2012, 'Efek ekstrak etanol daun (*Chromolaena odorata*) terhadap kesembuhan luka insisi pada tikus sprague dawley', *Tesis*, M.Sc., Jurusan Sain Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Yunita, E.O., Sutrisna, E.M. & Azizah, T. 2013, 'Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap tikus galur wistar yang diinsuksi aloksan', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhamadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.