

# **AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA PEMBERIAN BERSAMA EKSTRAK ETANOL DAUN YACON (*Smallanthus sonchifolius*) DAN DAUN PAHITAN (*Tithonia diversifolia*) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**Indraji Idham Wijaya, Hady Anshori T, Dimas Adhi Pradana**

Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, bio\_idham@yahoo.com

## **INTISARI**

Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) dan pahitan (*Tithonia diversifolia*) merupakan tanaman anggota keluarga *Asteraceae* yang telah terbukti memiliki aktifitas antihyperglukemia. Beberapa penelitian terkait aktifitas antihyperglukemia tanaman tersebut belum menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah mencapai batas normal sehingga muncul sebuah gagasan penelitian eksperimental dengan melakukan pemberian bersama kedua ekstrak tanaman tersebut. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktifitas antihyperglukemia pemberian bersama ekstrak etanol daun yacon dan daun pahitan pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi Aloksan 150 mg/kgBB tikus pada hari ke-0 dan 75 mg/kgBB tikus pada hari ke-3 dengan parameter kadar glukosa darah puasa (KGDP). Sebanyak 35 tikus Wistar jantan dibagi kedalam 7 kelompok (N=5). Kelompok I tidak diberi perlakuan. Kelompok II hanya diinduksi aloksan 150 dan 75 mg/kgBB tikus secara i.p. Kelompok III diinduksi aloksan 150 dan 75 mg/kgBB tikus kemudian diterapi dengan glibenklamid 0,45 mg/kgBB. Kelompok IV,V,VI,VII diinduksi aloksan kemudian diterapi dengan ekstrak etanol daun yacon 600 mg/kgBB, ekstrak etanol daun pahitan 1050 mg/kgBB, pemberian bersama ekstrak daun yacon dan daun pahitan 150 mg/kgBB dan 787,5 mg/kgBB, 450 mg/kgBB dan 262,5 mg/kgBB. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan pada hari ke-0, hari ke-4, dan hari ke-11 dengan cara mengambil darah tikus yang sebelumnya telah dipuasakan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus Wistar jantan mengalami penurunan KGDP setelah diberi ekstrak etanol perlakuan I, perlakuan II, perlakuan III dan perlakuan IV dengan persentase penurunan masing-masing sebesar 33,31%; 57,51%; 50,81%; 48,86%. Kesimpulannya, dosis pemberian bersama lebih tidak efektif dibandingkan dosis tunggal ekstrak daun pahitan dalam menurunkan kadar glukosa darah.

**Kata kunci** : Daun Yacon, daun pahitan, KGDP, aloksan, tikus Wistar jantan.

## **ABSTRACT**

Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) and pahitan (*Tithonia diversifolia*) are plants of the *Asteraceae* family member that have been proven having antihyperglycemic activity. Some related research about antihyperglycemic activities of these plants did not showed a decrease in blood glucose level to normal limit. Therefore an experimental study by combining administration of the plants extract was undertaken. This study was conducted to determine the antihyperglycemic activity of combine administration of ethanol extract of yacon and pahitan leaves in male Wistar rats induced by alloxan 150 mg/kg on 1<sup>st</sup> day and 75 mg/kg on 3<sup>rd</sup> day with fasting blood glucose parameters. A number of 35 male Wistar rats were divided into 7 groups (N=5). Group I was untreated, group II was only induced by alloxan 150 mg/kg ip, group III was induced by alloxan 150 mg/kg then treated with glibenclamide 0.45 mg/kg, group IV and V were induced by alloxan then treated with ethanol extract of yacon leaves 600mg/kg and ethanol extract of pahitan leaves 1050 mg/kg, respectively, VI and VII were induced by

alloxan then treated with combined administration ethanol extract of yacon leaves and ethanol extract of pahitan leaves 150 mg/kg and 787.5 mg/kg, and 450 mg/kg and 262.5 mg/kg, respectively. Measurement of blood glucose fasting levels was performed before alloxan was injected, on the 4<sup>th</sup> day, and on the 11<sup>th</sup> day by taking the blood of rats that had previously been fasted. The results showed that the fasting blood glucose levels of male Wistar rats were decreased 33.31%, 57.51%, 50.81%, and 48.86% after receiving treatment 1, treatment 2, treatments 3 and treatments 4, respectively. In conclusion, the dose of combine administration was less effective than a single dose of ethanol extract of pahitan leaves in decreasing blood glucose levels.

Keywords : Yacon leaves, pahitan leaves, blood glucose, alloxan, male Wistar rats

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah<sup>(1)</sup>. Di Indonesia prevalensi penderita diabetes melitus berdasarkan diagnosis sebesar 1,5% dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,1 %. Berdasarkan tinjauan epidemiologi, apabila penyakit diabetes melitus tidak tertangani dengan baik maka diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 juta orang<sup>(2)</sup>.

Pada penderita diabetes melitus, khususnya adalah diabetes melitus tipe 2 umumnya diterapi dengan menggunakan obat-obat modern tetapi pada penggunaan jangka panjang obat ini dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti hipoglikemia, trombositopenia, mual, muntah, leukopenia, gejala anemia, dan alergi<sup>(1)</sup>. Oleh karena itu banyak penelitian yang dilakukan untuk mengembangkan terapi alternatif diabetes melitus terutama berbagai penelitian terkait potensi tanaman obat yang memiliki aktivitas antihiperlikemia<sup>(3,4)</sup>.

Tanaman yacon (*Smallanthus sonchifolius*) dan Tanaman pahitan (*Tithonia diversifolia*) merupakan tanaman yang telah terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah tetapi belum mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah sampai pada batas normal<sup>(5,6)</sup>. Dengan demikian maka muncul sebuah gagasan penelitian eksperimental dengan melakukan pemberian bersama kedua ekstrak tanaman tersebut untuk mendapatkan efektivitas penurunan glukosa darah yang lebih besar dengan kedua ekstrak tanaman bekerja secara sinergis yang akan berefek potensiasi

yaitu kedua obat saling memperkuat khasiatnya sehingga dosis yang digunakan akan lebih kecil dan waktu terapi yang dibutuhkan akan lebih singkat untuk mencapai kadar glukosa darah normal.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian bersama terapi ekstrak yacon (*Smallanthus sonchifolius*) dan daun pahitan (*Tithonia diversifolia*) dibandingkan dengan pemberian terapi tunggal pada tikus jantan galur wistar yang dibuat diabetes melitus tipe 2 dengan induksi aloksan.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Daun yacon, daun pahitan, tikus Wistar jantan berumur 7-9 minggu, aloksan glibenklamid, Reagen GOD-PAP, Aquabides, NaCl 0,9 %, CMC, Etanol 70 %, Alkohol

### Alat

Neraca analitik, gelas beker, labu ukur, spuit injeksi oral, timbangan tikus, sptula, rotary evaporator, toples maserasi, sentrifuge, tabung reaksi, mikropipet, pipa kapiler, spektrofotometer visible, cawan porselen, kandang pengamatan tikus.

### Persiapan Sampel

Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) dan daun pahitan (*Tithonia diversifolia*) yang telah dikumpulkan dibersihkan dari pengotor, selanjutnya dicuci dengan air mengalir hingga bersih, ditiriskan, lalu dikeringkan dilemari pengering. Sampel yang telah kering kemudian diserbuk.

Daun yacon dan daun pahitan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Setelah mendapatkan rendemen, maka pelarut diuapkan sehingga diperoleh ekstrak etanol pekat daun yacon dan ekstrak etanol pekat daun pahitan.

#### Uji Kualitatif Ekstrak Etanol.

##### Uji Triterpenoid Ekstrak Daun Yacon

Eksrak tanaman dimasukkan dalam tabung reaksi, dilarutkan dalam 0,5 mL kloroform lalu ditambah dengan 0,5 mL asam asetat anhidrat. Campuran ini selanjutnya ditambah dengan 1-2 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat melalui dinding tabung tersebut. Jika hasil yang diperoleh berupa cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan dua pelarut menunjukkan adanya triterpenoid <sup>(7)</sup>.

##### Uji Flavonoid Ekstrak Daun Pahitan

Ekstrak tanaman dimasukkan dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan dengan 5-6 tetes HCL pekat dan dicampurkan. Setelah itu ditambah logam Mg 0,2 gram. Hasil positif ditunjukkan dengan timbulnya warna merah tua selama 3 menit<sup>(8)</sup>.

#### Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Yacon dan Ekstrak Etanol Daun Pahitan Perlakuan Hewan Uji

Sebanyak 35 tikus dengan bobot sekitar 180-220 gram dikondisikan terlebih dahulu pada suhu ruangan selama satu minggu untuk proses adaptasi dan diberi pakan BR-2 dan minum *ad libitum*. Tikus dibagi secara acak kedalam 7 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan I (ekstrak daun yacon 600 mg/kgBB), II (ekstrak daun pahitan 210 mg/kgBB), III [ekstrak daun yacon 25% (150mg/kgBB) : ekstrak daun pahitan 75% (787,5 mg/kgBB)], dan IV [ekstrak daun yacon 75% (450 mg/kgBB) : ekstrak daun pahitan 25% (262,5 mg/kgBB)]. Sebelum perlakuan, tiap tikus diukur berat badan awalnya, dan di periksa kadar glukosa darah puasa tikus. Tiap tikus kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif diinduksi aloksan

dosis 150 mg/kgBB pada hari ke-0 lalu diinduksi kembali pada hari ke-3 dengan dosis 75 mg/kgBB, setelah itu diukur kadar glukosa darah puasa melalui sinus orbitalis vena. Pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus dilakukan pada hari ke-0, ke-4, ke-11, dengan pemuasaan sebelumnya selama 15 jam. Tikus dikatakan hiperglikemia jika memiliki kadar glukosa darah puasa >132 mg/dL.

#### Pengukuran Kadar Glukosa darah Tikus

Darah tikus yang sudah diambil serum selanjutnya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa yang dilakukan di LPPT UGM Yogyakarta dengan metode GOD-PAP.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut hasil randemen ekstrak etanol daun yacon dan ekstrak etanol daun pahitan yang bisa dilihat pada tabel I :

**Tabel I.** Hasil Randemen Ekstrak

Ekstrak	Berat Simplisia	Berat Ekstrak Kental	Randemen (%)
Daun yacon	300 gr	28,2 gr	9,4
Daun pahitan	300 gr	31,9 gr	10,64

Sebanyak 300 gr serbuk simplisia daun yacon dan daun pahitan diekstrak masing-masing dengan menggunakan metode maserasi. Pelarut yang digunakan adalah etanol 70 %. Digunakan etanol 70% untuk menarik flavonoid dan beberapa senyawa triterpenoid.

#### Uji Kualitatif Ekstrak dengan Reagen Kimia

Uji kualitatif dilakuman terhadap golongan senyawa triterpenoid pada ekstrak daun yacon dan golongan senyawa flavonoid pada ekstrak daun pahitan.

**Tabel II.** Hasil Pengamatan Uji Kualitatif

Golongan Senyawa	Ekstak	Hasil
Triterpenoid	Daun Yacon	+
Flavonoid	Daun Pahitan	+

### Triterpenoid

Kandungan triterpenoid dalam tumbuhan diuji dengan menggunakan metode Liebermann-Buchard yang nantinya akan memberikan warna coklat atau violet untuk triterpenoid. Uji ini didasarkan pada kemampuan senyawa triterpenoid dalam membentuk warna oleh  $H_2SO_4$  pekat pada pelarut asetat glasial yang membentuk warna violet<sup>(7)</sup>. Berdasarkan hasil uji kualitatif, diketahui bahwa daun yacon mengandung senyawa triterpenoid. Hal ini terlihat dari terbentuknya cincin berwarna violet pada perbatasan kedua pelarut.

untuk menstabilkan kadar diabetogenik pada hewan dikarenakan aloksan merupakan agen diabetogenik yang kurang stabil. Berikut hasil pengaruh aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus.

Kadar glukosa darah puasa hari ke-0 dan hari ke-4 berdasarkan uji statistika dengan menggunakan analisis paired sample test ( $p=0.05$ ) dapat dilihat pada tabel III. Dari tabel tersebut diketahui bahwa tikus yang diinjeksikan aloksan mengalami kenaikan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan tikus yang tidak diinjeksikan aloksan. Hasil analisis kadar glukosa darah tikus tersebut

**Tabel III.** Pengaruh induksi aloksan terhadap kadar glukosa darah rata-rata tikus Wistar jantan pada hari ke-4

Kelompok	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)		Perubahan KGDP (%)	Signifikansi p
	Sebelum induksi aloksan $\bar{x}\pm SE$	Setelah induksi aloksan $\bar{x}\pm SE$		
K.Normal (N=5)	106,7 $\pm$ 3,6	105,64 $\pm$ 1,598	-1,00	0,780
K.Positif, K.Negatif, Perlakuan (N=30)	115,95 $\pm$ 4,379	301,72 $\pm$ 18,661	61,57	0,000*

Keterangan: - Penurunan KGDP  
\* Signifikansi  $p<0,05$

### Flavonoid

Pada uji kandungan senyawa flavonoid, ekstrak terbukti mengandung senyawa flavonoid dengan terbentuknya warna merah pada larutan ekstrak. Flavonoid umumnya terikat pada gula sebagai glukosida dan aglikon flavonoid<sup>(9)</sup>. Penambahan Mg dan asam klorida pekat menyebabkan reaksi reduksi yang membentuk garam flavilium berwarna merah<sup>(10)</sup>.

### Pengaruh Pemberian Aloksan dosis 150 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus

Pada penelitian ini dilakukan dua kali induksi aloksan yakni 150 mg/kgBB pada hari-0 dan 75 mg/KgBB pada hari ke-3, kemudian efek hiperglikemik akan muncul setelah 72 jam. Induksi kedua ini digunakan

menyimpulkan bahwa tikus yang diinduksi aloksan dengan dosis 150 dan 75 mg/kgBB mengalami hiperglikemia.

### Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Yacon dan Ekstrak Etanol Daun Pahitan Terhadap Kadar Glukosa Darah

Berdasarkan data hasil pengamatan, setelah diberi ekstrak etanol daun yacon dan ekstrak etanol daun pahitan, data menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tikus yang terjadi pada semua kelompok perlakuan. Data tersebut dapat dilihat pada tabel IV.

Penurunan kadar glukosa darah juga terbukti dari hasil uji *paired sample test* ( $p=0,05$ ) yang menunjukkan bahawa pada hari ke-11 kelompok perlakuan I, II, III, dan IV mengalami penurunan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan

dengan kadar glukosa darah pada hari ke-4 (tabel III).

Glibenklamid digunakan sebagai obat pembanding untuk kelompok kontrol positif karena mekanisme kerja glibenklamid mirip dengan mekanisme bekerja daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) yaitu dengan mekanisme kerja peningkatan sekresi insulin dari sel beta pankreas<sup>(11,12)</sup>. Berdasarkan analisis menggunakan tes tukey HSD kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan I, II, III, dan IV dihari ke-11 tidak berbeda signifikan terhadap kelompok positif (glibenklamid), hal ini menunjukkan kemampuan menurunkan kadar glukosa darah masing-masing perlakuan tidak berbeda dengan glibenklamid.

aloksan seperti sel  $\beta$  pankreas<sup>(13)</sup>. Antioksidan akan melindungi sel  $\beta$  pankreas dengan menekan pelepasan radikal  $O_2$  yang reaktif sehingga menekan terjadinya kerusakan sel dengan menghambat reaksi rantai oksidasi<sup>(14,15)</sup>. Sel  $\beta$  pankreas yang mengalami nekrosis secara perlahan akan melakukan regenerasi sel baru, sehingga fungsinya dalam memproduksi insulin akan terkontrol kembali. Adanya kombinasi terhadap kedua ekstrak menjadikan efek sinergis keduanya dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui dua mekanisme hipoglikemik yang berbeda. Kandungan triterpenoid ekstrak buah yacon dan flavonoid ekstrak daun pahitan terbukti memiliki efek antihiperqlikemia lebih efektif jika

**Tabel IV.** Kadar glukosa darah puasa tikus hari ke-0, hari ke-4, dan hari ke-11

Kelompok perlakuan (N=5)	Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)			Perubahan KGDP Hari ke-4-11 (%)	Signifikansi p
	$\bar{x} \pm SE$				
	Hari ke-0	Hari ke-4	Hari ke-11		
Kontrol normal	106,7 $\pm 3,6$	105,64 $\pm 4,379$	108,48 $\pm 4,23$	2,69	0,346
Kontrol positif	116,78 $\pm 3,024$	301,36 $\pm 45,886$	169,26 $\pm 15,193$	-43,83	0,070
Kontrol negatif	118,48 $\pm 4,972$	304,78 $\pm 52,103$	370,26 $\pm 70,944$	21,48	0,063
Perlakuan I	112,4 $\pm 3,957$	270,84 $\pm 44,935$	180,62 $\pm 23,672$	-33,31	0,025*
Perlakuan II	113,24 $\pm 4,723$	408,58 $\pm 51,3$	173,6 $\pm 24,688$	-57,51	0,001*
Perlakuan III	116,06 $\pm 4,887$	259,4 $\pm 16,028$	127,6 $\pm 6,648$	-50,81	0,002*
Perlakuan IV	118,68 $\pm 2,611$	265,34 $\pm 39,327$	135,68 $\pm 6,769$	-48,86	0,022*

Keterangan: Hari ke-0 : sebelum diinduksi aloksan  
Hari ke-4 : setelah diinduksi aloksan  
Hari ke-11: setelah perlakuan

- Penurunan KGDP  
\* Signifikansi  $p < 0,05$

Ekstrak etanol daun yacon dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme peningkatkan sensitivitas sel  $\beta$  pankreas untuk memproduksi insulin karena yacon memiliki aktivitas yang menyerupai obat antidiabetes golongan sulfonilurea seperti kandungan senyawa triterpenoid<sup>(11)</sup>. Ekstrak etanol daun pahitan memiliki mekanisme berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu kandungan antioksidannya mampu memperbaiki sel yang telah dirusak oleh

dibandingkan dengan efek antihiperqlikemia ekstrak daun yacon (tabel IV). Disisi lain pada kelompok perlakuan ekstrak daun pahitan memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah yang lebih besar dari kelompok perlakuan pemberian bersama ekstrak daun yacon dan daun pahitan. Pada penelitian ini belum diketahui secara pasti penyebab pemberian terapi ekstrak pahitan memiliki efek antihiperqlikemia lebih besar dari pada pemberian bersama terapi ekstrak daun

yacon dan daun pahitan, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjut apakah terdapat interaksi obat antara ekstrak daun pahitan dengan ekstrak daun yacon atau karena kegagalan injeksi aloksan yang ke-2 (hari ke-3) pada kelompok perlakuan ekstrak daun pahitan.

Berdasarkan hasil perbandingan kadar glukosa darah setelah perlakuan ( hari ke-11) dengan kadar glukosa darah normal (85-132 mg/dL) maka hanya kelompok perlakuan III yang mencapai kadar glukosa darah normal tikus. Hal tersebut terjadi karena pada penelitian ini perlakuan hanya dilakukan selama 7 hari. Rentang waktu ini dipilih karena berdasarkan optimasi yang telah dilakukan kadar glukosa darah akan mengalami penurunan pada hari ke-11 setelah injeksi aloksan akibat pengaruh ketidakstabilan aloksan dan fisiologi tubuh tikus. Sehingga apabila menggunakan diabetagonik yang lebih baik, waktu perlakuan akan lebih lama dan kemungkinan kadar glukosa darah seluruh kelompok perlakuan akan sampai pada kadar normal.

## KESIMPULAN

Pemberian bersama terapi ekstrak etanol daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) dan daun pahitan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efektivitas penurunan kadar glukosa darah puasa yang tidak lebih baik dari pemberian terapi tunggal ekstrak pahitan (*Tithonia diversifolia*) yang mengalami penurunan prosentase rata-rata kadar glukosa darah puasa sebesar 57,51%.

## DAFTAR PUSTAKA

- (1) Dipiro, J., Talbert, L.R., Yee, G.C., Matzke, G R., Wells, B.G., Possey, L.M., 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> Edition, Micc Grow Hill Medical, Washington Dc, 1026-1226.
- (2) Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013, *Riset Kesehatan Dasar*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 121-124.
- (3) Satoh, H., Nguyen, M.T.A., Kudoh, A., Watanabe, T., 2013. Yacon Diet (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae) Improves Hepatic Insulin Resistance Via Reducing Trb3 Expression In Zucker Fa/Fa Rats, *Nutrition And Diabetes*, 3 (13): 10-38.
- (4) Bhoyar, P., Burde, V., Baheti, J.R., 2012, Anti Diabetic Potential Of Herbal Medicines : A Review, *International Journal of Pharmaceutical Reaserch and Development*, 4 (1): 77.
- (5) Sujono, J.C, Anshory, H., Hayati, F., Himawan, N.S.S, 2014, Efek Antidiabetik Etanol Daun Yacon (*Smallanthus Sonchifolius*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotocin, *Prosiding, Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada*, Yogyakarta.
- (6) Toshihiro, M., Kosuke, N., Hiroyasu, I., Torao, I., 2005, Antidiabetic Effect Of Nitobegiku The Herb Tithonia Diversifolia In Kk-Ay Diabetic Mice Pharmaceutical Society Of Japan, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 28(11): 2152—2154.
- (7) Taofik, M.,Yulianti, E., Barizi, A., Hayati, E.K., 2010, Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Air Daun Paitan (*Thitonia diversifolia*) Sebagai bahan Insektisida Botani Untuk Pengendalian Hama Tungau *Eriophyidae*, *Alchemy*, 2 (1): 104-137 .
- (8) 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: 47-53.
- (9) Raharjo, T.J., 2013, *Kimia Hasil Alam*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 111-112.
- (10) Achmad, S.A., 1986, *Kimia Organik Bahan Alam*, karnunika, Jakarta.

- (11) Aybar, M.J., Riera, A.S., Grau, A., Sanches, S.S., 2001, Hypoglycemic Effect Of The Water Extract Of *Smallanthus Sonchifolius* (Yacon) Leaves In Normal And Diabetic Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 74: 125-132.
- (12) Neal, M.J., 2005, *At a Glance Farmakologi Medis*, Edisi Kelima, diterjemahkan oleh Juwalita Surapsari, Erlangga, Jakarta, 79.
- (13) Thongsom, M., Chunglok, W., Kuanchuea, R., Tangpong, J., 2013, Antioxidan and Hypoglycemic Of *Tithonia diversifolia* Aqueous Leaves Extract In Alloxan-Induced Diabetic Mice, *Enviromental Biology*, 7 (9): 2116-2125.
- (14) Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., 1999, Rodwell, V.W., *Biokimia Harper*, Edisi 24, diterjemahkan oleh Andry Hartono dan Allexander H. Santoso, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, 758-759.
- (15) Setiawan B, dan Suhartono E, 2005, Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus, *Majalah Kedokteran Indonesia*, 55(2): 87-88.

