

ISSN:0854 - 0675



Jurnal Sains & Matematika

[Open Journal Systems](#)[Journal Help](#)

User

Username Password

JURNAL SAINS DAN MATEMATIKA

Diterbitkan oleh Fakultas Sains dan Matematika (FSM) d/h FMIPA terbit 4 kali dalam setahun yaitu bulan Januari, April, Juli, Oktober. Jurnal Sains & Matematika (JSM) berisi bidang ilmu matematika, biologi, kimia, fisika, aplikasi sains dan informatika.

Jurnal Sains & Matematika (JSM)**ISSN 0854-0675**

**Alamat : Dekanat Fakultas Sains dan Matematika UNDIP Jalan Prof. Sudharto, SH.
Semarang 50275**

ISSN: 0854-0675

Structure Elusidation of the Leaf of *Tithonia diversifolia*(Hemsl) Gray

Amanatie, Eddy Sulistyowati

Jurusan Pendidikan Kimia F.MIPA UNY

Abstract

Structure elucidation of the leaves of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A.Gray, are reported. The compounds were obtained by maceration and analyzed by GC-MS. The compounds of the leaves were the nonvolatile fractions of the plant are a rich source of *Camphene* 0.6 (SI 9.53), *β -pinene* 10.9 (SI 8.9), *Myrcene* 0.8 (SI 9.92), *1, 8-Cineole* 0.91 (SI 1.03), *β -Caryophyllene* 2.08 (SI 1.419), *β -Gurjunene* 0.4 (SI 1.428), *α Humulene* 1.6 (SI 1.454) *Germacrene D* 12.6 % (SI 1.481), characterized presented the *Tithonia diversifolia* leaf.

Keywords: Tithonia diversifolia (Hemsl) A. Gray, extraction by maceration

ABSTRAK

Elusidasi struktur daun *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A.Gray telah dilaporkan. Hasil dari maserasi diperoleh senyawa-senyawa, kemudian dianalisis dengan GC-MS. Karakterisasi Senyawa-senyawa pada daun fraksi daun *Tithonia diversifolia* non volatile kaya *β -Pinene* and *β -Caryophyllene*

Keywords: Tithonia diversifolia (Hemsl) A. Gray, Ekstraksi dengan maserasi.

Pendahuluan**1. Pendahuluan****1.1 Latar Belakang Masalah**

Indonesia sangat kaya dengan sumber daya alam hayati berupa tanaman obat. Banyak di antara tanaman tersebut digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat secara turun temurun, baik untuk menjaga kesehatan, mencegah dan atau mengobati penyakit. Namun, penggunaan tanaman obat ini dalam pengobatan belum didasarkan pada bukti-bukti yang dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. Supaya obat tradisional ini lebih berdaya guna dan dapat dimasukkan ke dalam pelayanan kesehatan formal, maka perlu dilakukan penelitian yang dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah.

Salah satu tanaman tropika yang digunakan sebagai obat tradisional adalah tanaman insulin, yang termasuk ke dalam suku *Tithonia diversifolia*. Tanaman ini banyak tumbuh tersebar di seluruh daerah Indonesia, terutama di Yogyakarta, umumnya dikenal sebagai tanaman insulin. Tumbuhan

insulin ini banyak memiliki senyawa kimia yang berkhasiat dalam bidang-bidang kesehatan. Saat ini banyak ditemukan pengobatan dengan menggunakan bahan alami. Obat-obat dari bahan alami memang tidak dapat dihilangkan dari kehidupan masyarakat Indonesia. Kelebihan pengobatan melalui ramuan-ramuan alami, yakni efek samping yang ditimbulkan relatif sedikit dibanding dengan pengobatan secara kimiawi. Selain itu, obat-obatan tradisional mudah diperoleh dan dapat diolah dengan mudah secara turun temurun. Dewasa ini dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin pesat, ternyata tidak mempengaruhi obat-obatan tradisional. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan melalui obat-obatan tradisional masih banyak diminati [1].

Salah satu obat tradisional yang digunakan adalah daun Insulin (*Tithonia diversifolia*). Tumbuhan ini kurang dikenal masyarakat Indonesia, tanaman ini ternyata memiliki manfaat yang sangat besar untuk berbagai pengobatan, salah satunya untuk menanggulangi penyakit diabetes mellitus. Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit menahun yang disebabkan oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh. Penyebab dari gangguan-gangguan tersebut ialah kekurangan hormon insulin. Hormon ini diperlukan untuk mengubah gula menjadi tenaga dan pada proses sintesis lemak. Dengan keadaan tersebut menyebabkan seseorang mengalami hiperglikemia, yakni meningkatnya kadar gula dalam darah atau terdapat zat-zat seperti gula, keton, asam (ketoacidosis) secara berlebih dalam air kencing [2].

Pada tahun 1995, prevalensi diabetes mellitus pada orang dewasa di seluruh dunia diperkirakan sebesar 4,0%. Hal ini diramalkan akan terus meningkat dengan adanya pertumbuhan penduduk. Pada tahun 2025, prevalensi diabetes mellitus diperkirakan akan mengalami peningkatan hingga 5,4%.

Dengan adanya pertumbuhan penduduk, pada tahun 2020 di Indonesia diperkirakan akan terdapat 178 juta penduduk dewasa (usia 20 tahun). Jika diasumsikan bahwa prevalensi diabetes mellitus sebesar 4,0% maka terdapat 7 juta orang yang menderita diabetes mellitus. Daftar sepuluh negara di dunia dengan jumlah penduduk yang menderita diabetes mellitus terbanyak berdasarkan data dari WHO yakni India, China, Amerika Serikat, Indonesia, Jepang, Pakistan, Rusia, Brazil, Italia, dan Bangladesh. Dari data tersebut dapat diketahui jika Indonesia termasuk lima besar negara dengan jumlah penduduk yang menderita diabetes mellitus terbanyak di dunia, yakni menempati posisi keempat.

Pengobatan penyakit diabetes mellitus umumnya menggunakan obat konvensional dengan biaya pengobatan yang mahal serta dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.

Umumnya menggunakan pola diet untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah, juga dilakukan dengan memberikan suntikan hormon insulin. Namun tidak semua penderita diabetes mellitus dapat diberikan suntikan ini.

Makalah ini merupakan penelitian pendahuluan, dengan adanya penelitian ini dapat diperoleh informasi lebih dalam mengenai senyawa aktif anti diabetes dari daun insulin dan informasi hasil uji aktivitas antidiabetes tersebut. Untuk mengelusidasi struktur senyawa aktif pada daun insulin digunakan metode skrining fitokimia. Senyawa-senyawa tersebut dapat diidentifikasi dengan pereaksi-pereaksi yang mampu memberikan ciri khas dari setiap golongan pada metabolit sekunder [3]. Hasil yang didapat dari proses skrining fitokimia, maka dilakukan uji dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Sedangkan untuk elusidasi struktur senyawa aktif pada daun insulin digunakan metode spektroskopi IR, dan GC-MS.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah: a). Mengetahui senyawa aktif antidiabetes yang terkandung dalam ekstrak daun Insulin.(*tithonia diversifolia*). b).Mengetahui cara mengelusidasi senyawa aktif sebagai antidiabetes dalam eks-trak daun Insulin. c). Mengetahui penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak metanol dan n-heksana daun Insulin.

Manfaat yang diharapkan dari kegiatan penelitian: adalah usaha untuk menemukan senyawa aktif yang dapat dipakai untuk mengatasi penyakit diabetes Mellitus. Hasil penelitian dalam pengembangan ilmu pengetahuan dapat memberikan sumbangan dalam usaha untuk mengatasi masalah diabetes Mellitus. Manfaat dalam rangka menunjang Pembangunan Nasional, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan dalam upaya mengatasi penyakit diabetes Mellitus yang sampai sekarang merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di Indonesia. Dalam hal pengembangan teknologi, diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan dalam hal ditemukannya senyawa aktif yang dapat dipakai sebagai antidiabetes Mellitus.

Hasil penelitian ini dapat dihasilkan publikasi internasional/ nasional yang terakreditasi dari senyawa-senyawa yang diperoleh dari penelitian. Hasil yang diharapkan dari seluruh rangkaian kegiatan penelitian ini adalah penemuan senyawa aktif insulin yang dapat dipakai sebagai anti diabetes Mellitus.

Dari penelitian ini dapat menghasilkan suatu produk dari daun insulin yang dapat digunakan untuk obat antidiabetes Mellitus dan setelah adanya penelitian ini masyarakat semakin mengenal

Tumbuhan insulin dan dapat mengoptimalkan pemanfaatannya. Hasil penelitian ini dapat dipublikasikan dalam seminar nasional/ internasional, dan dalam jurnal nasional/ internasional.

2.1 Tumbuhan Insulin

a. Habitat

Tumbuhan Insulin merupakan tumbuhan perdu tegak yang dapat mencapai tinggi 9 meter, bertunas, dan merayap dalam tanah. Umumnya tumbuhan ini tumbuh liar di tempat-tempat curam, misalnya di tebing-tebing, tepi sungai, dan selokan. Tumbuhan insulin ini tumbuh dengan mudah ditempat dengan ketinggian 5-1500 meter di atas permukaan laut, juga merupakan tumbuhan tahunan yang menyukai tempat-tempat terang dan tumbuh di tempat yang terkena sinar matahari langsung [4]

b. Klasifikasi Tumbuhan

Klasifikasi tumbuhan Insulin [5] sebagai berikut:

Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Asterales
Suku : Asteraceae
Marga : Thitonia
Jenis : Thitonia diversifolia (Hemsley) A. Glay

Contoh tumbuhan Insulin dapat dilihat pada beberapa gambar berikut:



Gambar 1 Tumbuhan Insulin



Gambar 2 Daun tumbuhan Insulin



Gambar 3 Bunga tumbuhan Insulin

(Sumber: photo pribadi Amanatie
yang diambil bulan Desember 2013)

c. Khasiat dan Penggunaan

Tumbuhan Insulin atau dikenal juga dengan nama Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) umumnya dimanfaatkan pada bagian daunnya. Dari daun tersebut dapat digunakan untuk antidiabetes, anti virus, anti malaria, liver, dan radang tenggorokan, serta penggunaannya sebagai bahan pestisida. Daun Insulin mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, saponin, tanin, serta polifenol [6].

2.2 Diabetes Mellitus

Istilah diabetes mellitus berasal dari bahasa Latin dari kata Yunani, yaitu diabetes yang berarti pancuran dan mellitus yang berarti madu. Sehingga diabetes mellitus dapat didefinisikan sebagai suatu penyakit yang menyebabkan penderita mengeluarkan sejumlah besar urin dengan kadar gula yang tinggi. Selanjutnya, di Indonesia dikenal dengan nama penyakit kencing manis.

Secara ilmiah, diabetes mellitus disebabkan oleh kelainan metabolik glukosa akibat defisiensi atau penurunan efektivitas insulin yang berperan dalam metabolisme glukosa. Sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan melebihi batas normal jumlah glukosa darah.

a. Klasifikasi diabetes mellitus

Berdasarkan American Diabetes Association/ World Health Organization (ADA/ WHO), diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi empat tipe berdasarkan penyebab dan proses penyakitnya.

1) Diabetes mellitus tipe I (Insulin dependent diabetes mellitus)

Pada diabetes tipe I, terjadi kerusakan sel pankreas yang disebabkan oleh peradangan pada pankreas karena infeksi virus atau akibat endapan-endapan besi dalam pankreas (hemokromatosis atau hemosiderosis). Akibatnya, sel-sel β pada pankreas tidak dapat mensekresi insulin atau hanya dapat mensekresi insulin dalam jumlah kecil. Pasien diabetes mellitus tipe I memerlukan insulin untuk tetap hidup. Tanpa adanya insulin dari luar, pasien mengalami keto-asidosis, koma, bahkan kematian.

2) Diabetes mellitus tipe II (non-insulin dependent diabetes)

Pada diabetes mellitus tipe ini, pasien tidak mengalami kerusakan pada sel-sel β pankreas sehingga jumlah insulin normal. Namun jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel sedikit sehingga glukosa yang masuk ke sel sedikit, maka glukosa dalam darah menjadi meningkat. Diabetes mellitus tipe II merupakan suatu keadaan/kondisi yang diwariskan (keturunan). Umumnya pasien diabetes mellitus tipe II juga disertai kegemukan dan cenderung mengalami mikrovaskular dan makrovaskular.

3) Diabetes mellitus saat kehamilan

Pada diabetes mellitus tipe ini, khusus dialami oleh wanita saat masa kehamilan tetapi dapat normal kembali setelah kehamilan. Seorang wanita hamil membutuhkan lebih banyak insulin untuk mempertahankan metabolisme karbohidrat yang normal. Kadar glukosa dalam darah wanita hamil dapat mempengaruhi janin yang dikandung karena glukosa melintasi plasenta dengan mudah. Diabetes mellitus tipe ini dapat menimbulkan dampak buruk terhadap janin jika tidak dilakukan pengobatan secara benar. Kelainan yang timbul diantaranya kelainan bawaan, gangguan pernapasan, bahkan kematian janin.

4) Diabetes tipe spesifik lain

Pada diabetes mellitus tipe ini disebabkan oleh berbagai kelainan genetik yang spesifik (kerusakan genetik sel β pankreas dan kerja insulin), penyakit pada pankreas, obat-obatan, infeksi, dan lain-lain.

b. Gejala Klinis

Penyakit diabetes mellitus memiliki ciri-ciri umum seperti sering buang air kecil, haus dan banyak minum, mudah lelah, pusing, keringat dingin, dan tidak bisa berkonsentrasi. Hal-hal tersebut disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa.

Namun terdapat ciri-ciri atau gejala klinis khusus yang membedakan setiap tipe pada diabetes mellitus. Pada tipe I, pasien biasanya kurus, gejala umum timbul mendadak disertai *insulinopenia* sebelum usia 30 tahun. Pasien pada diabetes mellitus tipe I mengalami ketergantungan pada insulin untuk mencegah *ketoasidosis* dan untuk mempertahankan hidup. Pada diabetes mellitus tipe II, pasien biasanya berusia 40 tahun, mengalami obesitas, namun gejala umum yang dialami relatif sedikit. Pada diabetes mellitus saat kehamilan, pasien mengalami intoleransi glukosa selama kehamilan dan untuk diabetes spesifik lain lebih disebabkan oleh kelainan, sehingga dapat didiagnosis lebih cepat .

c. Metabolisme Glukosa

Di dalam tubuh terdapat sistim yang dapat mengatur dan menyeimbangkan zat-zat salah satunya ialah glukosa. Glukosa akan mengalami proses metabolisme untuk dimanfaatkan oleh sel-sel yang membutuhkan. Metabolisme glukosa menghasilkan asam piruvat, asam laktat, dan asetil Ko-A sebagai senyawa antara. Glukosa diserap dalam aliran darah dan bergerak dari aliran darah ke seluruh tubuh sebagai energi. Meningkatnya kadar glukosa darah disebabkan oleh tingginya konsumsi karbohidrat. Oleh karena itu, untuk menormalkan kadar glukosa melalui dua cara. Pertama, apabila tidak ada asupan karbohidrat maka kadar glukosa menurun. Dengan bantuan hormon glukagon, glikogen dari hati diuraikan kembali menjadi glukosa dan dilepaskan dalam darah. Kedua, apabila kadar glukosa meningkat, maka sebagian glukosa dibentuk menjadi glikogen. Metabolisme glukosa berjalan dengan normal melalui mekanisme timbal-balik insulin glukagon untuk menjaga kadar glukosa darah tetap normal. Insulin mengatur banyaknya glukosa yang masuk ke sel yang membutuhkan dan membantu proses oksidasi glukosa menjadi energi. Pada saat terjadi defisiensi insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga terjadi timbunan glukosa di luar sel. Timbunan glukosa tersebut dalam darah dibuang melalui ginjal ke dalam urin sehingga terjadi glikosuria atau kencing manis.

Apabila insulin tidak disekresi oleh sel-sel β pankreas akan terjadi gangguan dalam darah. glukosa darah tidak dapat diubah menjadi energi dan glikogen sehingga menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat melebihi batas ambang ginjal, dan dikeluarkan melalui urin. Insulin dibentuk di pankreas yang memiliki dua jaringan utama, yakni asini yang mensekresi getah pencernaan ke dalam duodenum (usus 12 jari) dan yang mengandung sel α , β , δ . Insulin pada proses transfer glukosa ke dalam sel-sel otot, hepar, dan jaringan adiposa dibantu oleh reseptor glikoprotein yang terdapat pada permukaan sel. Sehingga terjadi interaksi antara insulin dengan reseptor glikoprotein yang menyebabkan peningkatan transfer glukosa melintasi membrane sel. Pada kasus diabetes mellitus tipe II, pasien memiliki jumlah reseptor yang kurang sehingga menyebabkan berkurangnya kepekaan insulin. Dengan bertambahnya usia, tubuh akan memiliki daya toleransi yang rendah terhadap glukosa.

1. Metode Analisis instrumen

Metode analisis ini dilakukan dengan suatu instrumen yang bertujuan untuk mengetahui atau meramalkan kandungan dan struktur senyawa yang dianalisis. Pada penelitian ini digunakan beberapa instrumen, Spektroskopi IR, digunakan untuk mengetahui gugus fungsi yang terdapat dalam molekul sampel

- a. Spektrofotometri GC-MS, digunakan untuk menentukan fragmen bobot molekul gugus fungsi (m/z)

4. Penelitian yang Relevan

Penelitian yang dilakukan oleh Ros Sumarny dan Arie Soetjipto [7] yaitu *The Effect of Administration of N-hexane Extract of Kembang Bulan [Tithonia diversifolia (Hemsley) A. Gray] Leaf to Alloxan Diabetes Mice*, menunjukkan bahwa ekstrak n-heksana daun Insulin mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang telah diberikan alloxan.

Metode penelitian : Subjek penelitian ini adalah daun *Tithonia diversifolia*.

Objek penelitian ini adalah senyawa aktif antidiabetes yang terkandung dalam daun *Tithonia diversifolia*.

Prosedur Kerja

Menimbang daun *tithonia diversifolia* kering sebanyak 1 Kg. kemudian dihaluskan dengan diblender. masukkan pada botol besar volume 2,5 L, lalu menambahkan 1L pelarut aquabides. Menutup botol tersebut dan melindungi dari sinar matahari, kemudian dilakukan maserasi selama 24 jam.lalu disaring. Gabungkan hasil maserasi yang telah terkumpul, dievaporasi dengan evaporator

buchii sehingga terbentuk ekstrak pekat. Ekstrak pekat ini dikeringkan pada suhu kamar atau diangin-anginkan, sehingga kering. Bagan /Skema Kerja Penelitian pada lampiran 1.

Hasil dan Pembahasan

Tanaman *tithonia diversifolia* yang diambil dijadikan sampel pada penelitian ini di kebun pribadi milik. Amanatie, di daerah Losari, Sukoharjo, Ngaglik Sleman, Yogyakarta. Tanaman *Tithonia diversifolia* sangat bermanfaat dalam bidang kesehatan yaitu dijadikan sebagai anti diabetes. Sampel daun *tithonia diversifolia*. Yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan aktif antidiabetes.

Sampel daun *tithonia diversifolia* kering yang sudah halus, dimasukkan ke dalam botol kaca bervolume 2,5 L, untuk dilakukan ekstraksi maserasi. Pelarut yang digunakan aquabides. Ekstraksi maserasi dilakukan selama 24 jam. Hasil ekstrak maserasi disaring, dihasilkan ekstrak kasar sebesar 900 mL berwarna hijau tua. Warna hijau tua pada ekstrak daun *tithonia diversifolia* tersebut disebabkan oleh banyaknya klorofil. Kemudian dievaporasi dengan Butchi dengan suhu 60-80 °C. Filtrat yang diperoleh berwarna hijau tua pekat.

Hasil uji fitokimia daun *Thitonia diversifolia* disajikan pada tabel 1.

Hasil identifikasi senyawa aktif berdasarkan uji fitokimia pada ekstrak aquabides daun *tithonia diversifolia* ditunjukkan adanya senyawa flavonoid, alkaloid. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenol yang memiliki banyak gugus -OH dengan adanya perbedaan keelektronegatifan yang tinggi, sehingga sifatnya polar.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Daun *Tithonia diversifolia*

No	Ekstrak	Uji Fitokimia	Hasil
1	Ekstrak aquabides daun <i>Tithonia diversifolia</i>	Alkaloid	++
2	Ekstrak aquabides daun <i>Tithonia diversifolia</i>	Flavonoid	+++

Golongan senyawa ini mudah terekstrak dalam pelarut aquabides yang memiliki sifat polar karena adanya gugus hidroksil, sehingga dapat terbentuk ikatan hidrogen.

Tanaman *tithonia diversifolia* yang dikenal di Yogyakarta dan Jawa Tengah adalah rondo semaya, atau kembang bulan, tanaman ini sekeluarga bunga matahari, nama latin tanaman ini adalah *tithonia*

diversifolia merupakan tanaman liar, biasa disebut gulma, penggunaan yang berkembang di masyarakat digunakan seperti teh daun *Thitonia diversifolia*, caranya dengan direndam dalam air mendidih seperti orang membuat teh tubruk, rondo semaya atau *Thitonia diversifolia* digunakan orang sebagai obat tradisional untuk mengobati diabetes Millitus. Menurut para ahli tanaman ini mengandung fruktooligo sakarosa (FOS) dan senyawa poli fenol yang diklem sebagai senyawa *Thitonia diversifolia*.

Kandungan kimia daun *Thitonia diversifolia* mengandung seskuiterpen dan lakton, poli fenol sebagai penyebab munculnya efek toksik dihepar dan jantung.

Hasil GCMS daun *tithonia diversifolia*, disajikan pada tabel 2

Tabel 2. Komposisi kimiadaunTithoniadiversifolia

SI	KandunganSenyawa	Persentase (%)KomposisiDaun
953	Camphene	0.6
980	β -Pinene	10.9
992	Myrcene	0.8
1,030	1, 8-Cineole	0.91
,419	β -Caryophyllene	2.08
1,428	β -Gurjunene	0.4
1,454	α -Humulene	1.6
1,481	Germacrene D	12.6

Nilai masing-masing senyawa dilaporkan Camphene 0,6 (SI 9.53), β -pinene10,9 (SI 8,9),,Myrcene 0.8(SI 9,92),,1, 8-Cineole : 0,91 (SI 1,03),, β -Caryophyllene: 2,08 (SI 1,419),, β -Gurjunene 0.4(SI1,428),, α -Humulene1.6 (SI 1,454),, Germacrene D 12,6 % (SI 1,481).

Kesimpulan

Uji fitokima dari ekstrak air Daun *tithonia diversifolia* adalah positif mengandung flavonoid, alkaloid,tanin mengandung alkaloid, flvanoid. Sedangkan hasil GCMS menunjukkan 12 puncak, ditunjukkan, yaitu, yang diperkirakan 8 senyawa itu adalah senyawaCamphene 0,6 (SI9.53), β -pinene10,9(SI8,9),,Myrcene 0.8(SI9,92),,1, 8-Cineole : 0,91 (SI 1,03),, β -Caryophyllene: 2,08 (SI 1,419),, β -Gurjunene 0.4(SI1,428),, α -Humulene1.6 (SI 1,454)Germacrene D= 12,6 % (SI 1,481).

Daftar Pustaka

1. Anonym. 2008. *Tithonia diversifolia* (hemsl) A. Grey. <http://www.iptek.net>. 3-149[1],
2. Lanywati, Endang.2001. *Diabetes Mellitus Penyakit Kencing Manis*. Yogyakarta: Kanisius.
3. Harborne, JB (1994), *Metode fitokimia: Penentuan Cara Modern menganalisa Tumbuhan*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, Bandung: ITB.
4. Sulistijowati, A dan Gunawan, D. 2001. *Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (Tithonia diversifolia A. Gray) terhadap Candida albicans serta Profil Kromatografinya*..Yogyakarta : Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
5. Hutapea, JR (1994), *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, Jakarta, badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan, Hal 297.
6. Verawati, Mimi Aria dan Novicaresa M. 2011..*Aktivitas Anti Inflamasi dari Ekstrak Metanol Daun Kembang Bulan (Tithonia diversifolia A. Gray) Terhadap Mencit Putih Betina*. Scientia Jurnal Farmasi Kesehatan Volume 1, Nomor 1. STIFI Yayasan Perintis Padang.
7. Sumarny, Ros dan Arie Soetjipto.2011..*The Effect of Administration of N-hexane Extract of Kembang Bulan [Tithonia diversifolia (Hemsl) A. Gray] Leaf to Alloxan Diabetes Mice*. Jurnal Fakultas Farmasi Universitas Pancasila: Jakarta
8. Hadi. 1996. Pengaruh Ekstrak Bunga dan Daun *Tithonia diversifolia* Grey Terhadap Sifat Anti Makan dan Indeks Nutrisi Larva Instar *Heliothis armigera* Hubner(Lepidoptera:Noctuidae).<http://digilib.bi.itb.ac.id/go.php?id=jbtitbbi-gdl-s2-1996-mochamadha-704>. Di akses tanggal 3 April 2013.
9. Montakarn Thongsom, Warangkana Chunglok, Rapeeporn Kuanchuea, Jitbanjong Tangpong. 2013. *Antioxidant and Hypoglycemic Effects of Tithonia diversifolia Aqueous Leaves Extract in Alloxan-induced Diabetic Mice*.Advances in Environmental Biology, 7(9): 2116-2125, 2013
- 10.. Moronkola, D.C. Ogunwande, I.A. Walker, T.M. Setzer, W.N dan Oyewole, I.O. 2006.Identification of The Main Volatile Compounds in The Leaf and Flower of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) Grey. *Journal of Natural Medicines*. Japan: The Japanese Society of Pharmacognosy and Springer-Verlag.
11. Obafemi, C.A. Sulaimon, T.O. Akinpelu, D.A. dan Olugbade, T.A. 2006. Antimicrobial Activity of Extracts And a Germacranolide-type Sesquiterpene Lactone From *Tithonia diversifolia* Leaf Extract. African Journal of Biotechnology vol. 5 (12), pp. 1254-1258.
12. Prarifitriya, R. 2006. Uji Kerja Bersama (Joint Action) Ekstrak Daun Johar (*Coscinopia siamea*) dan *Tithonia diversifolia* Serta Potensi Daya Racunya Dibandingkan dengan Insektisida Piretroid Terhadap Ulat Kubis (*Plutella xylostella*).
13. www.biofarmika.ipb.ac.id.*Khasiat Daun Kembang Bulan (Tithonia diversifolia)*. Diakses tanggal 10 Maret 2013 pukul 14.00 WIB

Lampiran 1. Bagan /Skema Kerja Penelitian