

**AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN YAKON
(*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H.Rob) TERHADAP KADAR GLIKOGEN
DAN GLUKOSA DARAH HAMSTER HIPERGLIKEMIA DENGAN DIET TINGGI
LEMAK**

***The activity of Yacon Leaves (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H.Rob)
Ethanol Extract toward Glycogen and Blood Glucose Levels on Hyperglycemic
Hamsters with High Fat Diet***

**Dwitiyanti, Ni Putu Ermi Hikmawanti*), Anggitha Prameswari Putri, Novella
Chulsum**

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA,
Jakarta Timur, 13460 Indonesia
*e-mail: ermy0907@uhamka.ac.id

ABSTRACT

*Yacon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H.Rob) leave has an effect on blood glucose level and lipid profiles in the alloxan-induced rat. This study aimed to determine the activity of ethanol extract of yacon leaves in increasing glycogen synthesis in the liver and muscles and decreasing blood glucose levels on hyperglycemic hamsters with a high-fat diet. Twenty-four of male Syrian hamsters divided into 6 groups consisting of normal control, negative control without treatment, positive control was given metformin (61.67 mg/kg), dose I group treatment that given extract at 180 mg/kg, dose II group treatment that given extract at 360 mg/kg, and dose III group treatment that given extract at 720 mg/kg. All groups were induced by alloxan monohydrate and high-fat diet, except for the normal control group. Blood glucose levels were measured using a clinical spectrophotometer. The glycogen deposits were added with 0,2% anthrone-sulfuric acid and measured using spectrophotometer UV-Vis. Data were analyzed using one-way ANOVA and continued with the Tukey test. The ethanol extract of yacon leaves at 360 mg/kg and 720 mg/kg can increase glycogen synthesis in liver and muscle comparable to metformin ($P>0,05$), and also can decrease blood glucose levels on hamster by 53.32% and 57.81%, respectively which is comparable ($P> 0.05$) with metformin by 60.12%.*

Keywords: blood glucose level, liver, muscle, glycogen, *Smallanthus sonchifolius*

ABSTRAK

Daun yacon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H.Rob) memiliki pengaruh terhadap kadar glukosa darah dan profil lipid pada tikus yang diinduksi aloksan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun yacon dalam meningkatkan sintesis glikogen di hati dan otot, serta menurunkan kadar glukosa darah pada hamster hiperglikemia dengan diet tinggi lemak. Penelitian ini menggunakan hamster *Syrian* jantan sebanyak 24 ekor yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif tanpa perlakuan, kontrol positif yang diberi metformin (61,67 mg/kg), kelompok ekstrak dosis I (180 mg/kg), ekstrak dosis II (360 mg/kg), dan ekstrak dosis III (720 mg/kg). Seluruh kelompok diinduksi aloksan monohidrat dan pakan tinggi lemak kecuali kelompok kontrol normal. Serum darah direaksikan dengan *glucose liquicolor* dan kadar glukosa darah diukur menggunakan spektrofotometer klinikal. Endapan glikogen ditambahkan dengan antrone-asam sulfat 0,2% dan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Data dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji Tukey. Ekstrak etanol daun yacon dengan dosis 360 mg/kg dan 720 mg/kg dapat meningkatkan sintesis glikogen di hati dan otot hamster yang sebanding dengan metformin ($P>0,05$), serta dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 53,3275% dan 57,8125% yang sebanding ($P>0,05$) dengan metformin sebesar 60,12%.

Kata Kunci: kadar glukosa darah, hati, otot, glikogen, *Smallanthus sonchifolius*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) akibat gangguan pada pankreas dan insulin. Data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 menyatakan jumlah estimasi penyandang diabetes di Indonesia sebesar 10,7% atau sekitar 11,5 Juta Orang (*International Diabetes Federation* (IDF), 2019). Diabetes kini menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di Indonesia. WHO memprediksi kenaikan penderita DM di dunia dari 463 juta pada tahun 2019 menjadi sekitar 700 juta pada tahun 2045. Data Riset kesehatan dasar menunjukkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi diabetes di Indonesia dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Beberapa gejala diabetes antara lain poliuri, polidipsi dan polifagi, disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Jika DM tidak segera diatasi, maka akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, dan resiko timbulnya gangguan mikrovaskular atau makrovaskular meningkat (Ganiswara, 2016). Berdasarkan etiologinya, DM dapat dibedakan menjadi DM tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dan DM tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). DM tipe 1 yaitu pankreas sudah tidak dapat mensekresi insulin dalam jumlah yang memadai, sedangkan DM tipe 2 yaitu insulin yang disekresi jumlahnya kurang atau cukup tetapi sudah terjadi resistensi (Priyanto, 2008).

Kadar asam lemak bebas dalam darah didapatkan dari jalur endogen yaitu dengan mekanisme lipolisis, serta dari jalur eksogen yaitu dengan pemberian pakan tinggi lemak. Asam lemak dibawa ke hati untuk diubah menjadi trigliserida dan kolesterol sehingga terjadi peningkatan trigliserida plasma, peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL kolesterol, kondisi tersebut disebut dengan hiperlipidemia. Peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah juga dapat mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin yang mengakibatkan kondisi hiperglikemia (Ganiswara, 2016). Penyebab utama hiperlipidemia adalah obesitas, asupan alkohol yang berlebihan, DM, hipotiroidisme, dan sindrom nefrotik (Price & Wilson, 2005).

Pengobatan tradisional merupakan salah satu alternatif pengobatan yang umumnya tidak menimbulkan efek samping potensial akibat interaksi obat dalam penggunaan jangka panjang, seperti yang sering terjadi pada pengobatan kimiawi (Latief, 2012). Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah tanaman yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H. Rob) yang dimanfaatkan bagian daunnya. Daun yakon mengandung protein, lipid, serat, *fructooligosaccharide*, *catechol*, terpen, dan flavonoid (Lachman *et al.*, 2003). Ekstrak etanol 70% daun yakon mengandung flavonoid, saponin, dan steroid/triterpenoid (Djamil *et al.*, 2014). Senyawa flavonoid umumnya lebih mudah terlarut dengan etanol 70% karena polaritasnya lebih tinggi dibandingkan etanol murni (Tiwari *et al.*, 2011).

Daun yakon memiliki efek seperti insulin yaitu menurunkan produksi glukosa di hepatosit (Valentova *et al.*, 2004). Ekstrak etanol 96% daun yakon mengandung kadar flavonoid total sebesar 98,229 mgQE/g dan total fenolik sebesar 27,246 mgGAE/g, kandungan tersebut memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Nugraha dkk., 2017). Senyawa antioksidan berpotensi sebagai antidiabetes dan mencegah komplikasi diabetes dengan cara mengurangi stres oksidatif, meregenerasi sel beta pankreas, dan meningkatkan sensitivitas insulin (Laksmiawati *et al.*, 2017).

Pada penelitian sebelumnya didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun yakon dengan dosis 300 mg/kgBB selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki profil lipid tikus putih jantan yang disebabkan diabetes. Penurunan kadar glukosa darah sebesar 29%, peningkatan berat badan sebesar 7,73%, rerata trigliserida pada kelompok terapi sebesar 48,16 mg/dl lebih rendah dari kelompok diabetes sebesar 137,72 mg/dL, dan rerata kolesterol pada kelompok terapi sebesar 115,33 mg/dL lebih rendah dari kelompok diabetes sebesar 264,8 mg/dL. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun yakon dalam meningkatkan sintesis glikogen di hati dan otot, serta menurunkan kadar glukosa darah pada hamster hiperglikemia yang diinduksi dengan aloksan dan diberi pakan tinggi lemak

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilaksanakan pada tahun 2018 di Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan meliputi *vacuum rotary evaporator* (Eyela®), sentrifugator, *Eppendorf tube*, vortex meter (Vm-300), mikropipet dan tip, spektrofotometer UV-VIS, spektrofotometer klinikal (*Microlab 300*), dan alat-alat gelas (Pyrex®) yang umum digunakan di laboratorium. Bahan tanaman yang digunakan adalah daun yakon diperoleh dari Kebun Percobaan Manoko Bandung dan telah dideterminasi di "*Herbarium bogoriense*", Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Cibinong, Bogor dengan nomor surat: 736/IPH.1.01/If.07/III/2018. Bahan-bahan kimia yang digunakan antara lain: etanol 70%, HCl pekat, pereaksi Dragendorff, pereaksi Bouchardat, serbuk logam Mg, amil alkohol, H₂SO₄ pekat, pereaksi FeCl₃, gelatin 1%, NaCl 10%, pereaksi Liebermann-Burchard, NaCl 0,9%, Na CMC 0,5%, KOH 30%, etanol 95%, pereaksi antrone-asam sulfat 0,2%, aquadest, aloksan monohidrat, metformin baku (PT. Indofarma), glikogen baku, pereaksi enzim GOD-PAP (*glucose liquicolor* kit dari HUMAN-*diagnostic*). Pakan tinggi lemak terbuat dari kuning telur puyuh 40%, minyak kelapa 10%, dan pakan standar 50%(Tirmizi, 2014).

Hewan Uji

Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) jantan yang berumur *sub adult* dengan bobot 80-140 g sejumlah 24 ekor yang diperoleh dari Peternakan Hewan Bandung dan telah dideterminasi di Pusat Penelitian Biologi LIPI, Cibinong, Bogor dengan nomor surat: B-3535/IPH.1/KS.02.03/VII/2018.

Pembuatan ekstrak etanol 70% daun yakon

Sebanyak 10 kg daun yakon segar dikumpulkan lalu dicuci dan dibersihkan kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa sinar matahari langsung pada suhu ruang dengan sirkulasi udara yang baik dan menghasilkan simplisia sebesar 1,3 Kg. Simplisia daun yakon dibuat serbuk dengan mesh 40. Serbuk simplisia sebanyak 1 kg diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan 10 L etanol 70%. Proses ekstraksi dilakukan selama 24 jam pada suhu ruang. Residu dimaserasi kembali dengan etanol baru sebanyak 2 kali pengulangan. Maserat yang dikumpulkan dan dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 50°C, kemudian dilanjutkan dengan *waterbath* sehingga diperoleh ekstrak kental (Kementerian Kesehatan RI, 2008). Ekstrak etanol daun yakon kemudian diperiksa karakteristiknya meliputi penentuan parameter organoleptis, rendemen, kadar air (dengan metode titrasi Karl-Fischer), dan kadar abu. Penapisan fitokimia terhadap ekstrak etanol daun yakon meliputi pemeriksaan alkaloid dengan menggunakan pereaksi Dragendorff dan Bouchardat, flavonoid dengan HCl

pekat dan serbuk Mg, saponin dengan uji pembentukan buih, tanin dengan menggunakan gelatin-NaCl dan FeCl₃, dan uji triterpenoid dengan menggunakan pereaksi Liebermann-Burchard (Hanani, 2015).

Persiapan dan perlakuan terhadap hewan uji

Protokol pengujian 18-09-1022 telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Indonesia dengan nomor surat: 0997/UN2.F1/ETIK/2018. Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari (hari ke-1 sampai dengan ke-7) dengan diberikan minum dan pakan standar. Hamster dibagi menjadi 6 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri atas 4 ekor. Kelompok kontrol normal hanya diberi pakan dan minum standar, serta tidak diberi bahan uji. Kelompok kontrol negatif diberi Na-CMC 0,5%. Kelompok kontrol positif diberi metformin dosis 61,67 mg/kg. Kelompok uji diberi ekstrak etanol daun yakon, masing-masing dengan dosis I (180 mg/kg), dosis II (360 mg/kg), dan dosis III (720 mg/kg). Pemberian ekstrak daun yakon *per oral* sekali sehari selama 14 hari. Semua kelompok perlakuan diberi pakan tinggi lemak selama 40 hari, mulai hari ke-8 sampai dengan ke-49 dan aloksan monohidrat (pada hari ke-32) untuk mendapat kondisi hiperglikemia, kecuali pada kelompok kontrol normal. Pengambilan darah dilakukan melalui *sinus orbital* hamster pada hari ke-36 dan hari ke-50, dimana hamster dipuasakan terlebih dahulu selama ± 16 jam dan dianestesi dengan ketamin (74 mg/kg) secara *intramuscular* (i.m). Darah sebanyak 2 ml dimasukkan ke dalam *Eppendorf tube* dan disentrifugasi pada putaran 4000 rpm selama 15 menit agar diperoleh serum darah untuk dianalisis.

Pengukuran kadar glukosa darah

Serum sebanyak 10 μ L diambil dengan menggunakan mikropipet, lalu ditambahkan reagen *glucose liquicolor kit* sebanyak 1000 μ L, kemudian larutan divorteks dan diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Kadar glukosa darah sampel dibaca pada spektrofotometer klinikal. Perhitungan penurunan kadar glukosa menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Penurunan Glukosa Darah (\%)} = \frac{\text{Kadar sebelum perlakuan} - \text{Kadar setelah perlakuan}}{\text{Kadar sebelum perlakuan}} \times 100\% \quad (1)$$

Kadar sebelum perlakuan adalah kadar dimana induksi tercapai dan hewan uji sudah dalam kondisi hiperlipidemia dan hiperglikemia tetapi belum diberikan ekstrak (hari ke-36), sedangkan kadar setelah perlakuan adalah kadar yang diperoleh setelah diberikan ekstrak selama 14 hari (Hari ke-50).

Pengukuran kadar glikogen hati dan otot

Metode pengukuran kadar glikogen menurut Suarsana dkk., (2010). Sampel organ hati dan otot pada bagian kaki belakang, diambil lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama satu malam, dilanjutkan dengan penggerusan sampai menjadi tepung. Masing-masing sampel diambil 25 mg, diekstraksi dengan 1 mL larutan KOH 30% dan diinkubasi dalam penangas air mendidih selama 20 menit, diletakkan pada suhu ruang sampai dingin. Sampel ditambahkan 1,5 mL etanol 95% dingin dan disimpan dalam suhu 4°C selama 30 menit. Untuk memisahkan endapan glikogen dalam sampel dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 20 menit. Endapan yang diperoleh diencerkan dengan 1 mL aquadest, diambil masing-masing 100 μ L sampel otot dan 100 μ L sampel hati lalu ditambahkan 3 mL antron-asam sulfat 0,2% (w/v) sampai timbul panas. Timbulnya warna hijau, menunjukkan sampel positif mengandung glikogen. Reaksi perubahan warna ini kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 620 nm. Kadar glikogen sampel diukur menggunakan persamaan garis kurva standar glikogen.

Analisa Data

Baik data persentase penurunan kadar glukosa darah maupun kadar glikogen yang diperoleh dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu kemudian dianalisis secara statistik menggunakan Anova satu arah untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Bila terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji Tukey (Firdaus *et al.*, 2013).

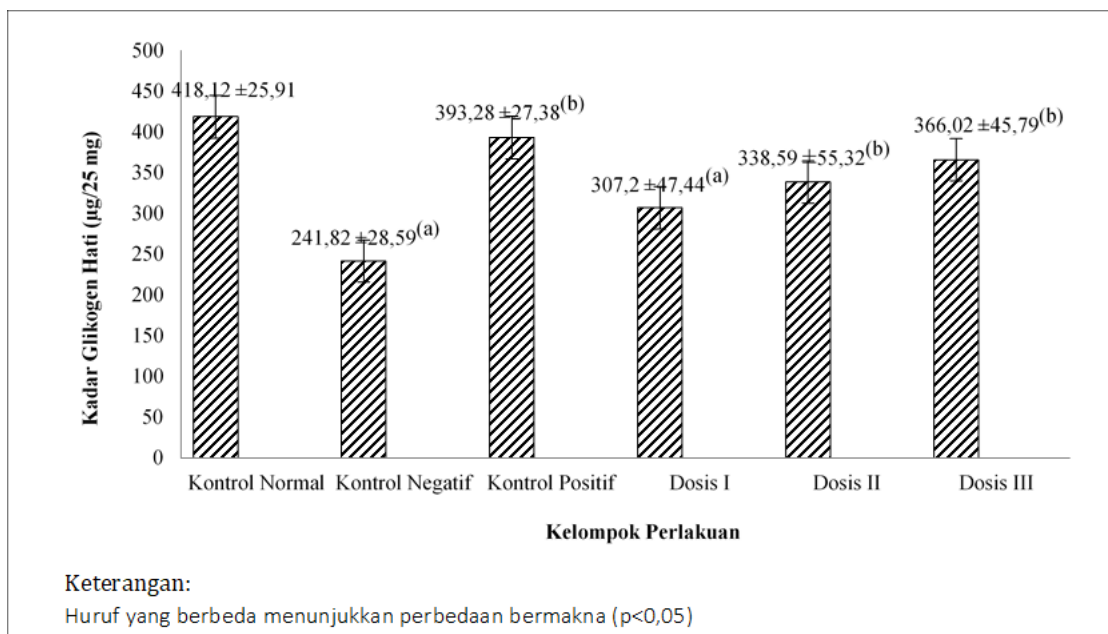
HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman yakon (*S. sonchifolius*) berasal dari suku Asteraceae. Hasil rendemen ekstrak etanol 70% daun yakon sebesar 21,08% terhadap simplisia yang diekstraksi secara maserasi. Nilai ini cukup tinggi dibanding pada penelitian Djamil *et al.*, (2014) yang menyatakan bahwa rendemen ekstrak etanol daun yakon tidak kurang dari 11,02% dengan metode ekstraksi maserasi. Perbedaan rendemen ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan lokasi tumbuh tanaman maupun waktu panen (Departemen Kesehatan RI, 2000). Hasil pemeriksaan kadar air ekstrak etanol 70% daun yakon sebesar 5,90%. Sedangkan pada penelitian sebelumnya, kadar air ekstrak etanol daun yakon yang diperoleh sebesar 7,34% (Djamil *et al.*, 2014). Kadar air menggambarkan kisaran jumlah air yang terkandung di dalam ekstrak yang dapat berpengaruh pada mutu ekstrak tersebut. Makin kecil kadar air, maka kemungkinan ekstrak untuk terkontaminasi oleh mikroba semakin kecil dan masa simpan ekstrak semakin lama. Hasil pemeriksaan kadar abu ekstrak etanol 70% daun yakon yaitu sebesar 16,54%. Nilai ini cukup tinggi dibanding penelitian Djamil *et al.*, (2014) yaitu sebesar 5,63%. Pemeriksaan kadar abu bertujuan untuk mengetahui kandungan mineral dalam ekstrak. Kandungan mineral dapat berasal dari tanaman secara alami maupun kontaminan selama proses penyiapan bahan (Departemen Kesehatan RI, 2000). Hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun yakon mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, dan triterpenoid. Hal ini sesuai dengan hasil yang diperoleh pada penelitian Djamil *et al.*, (2014).

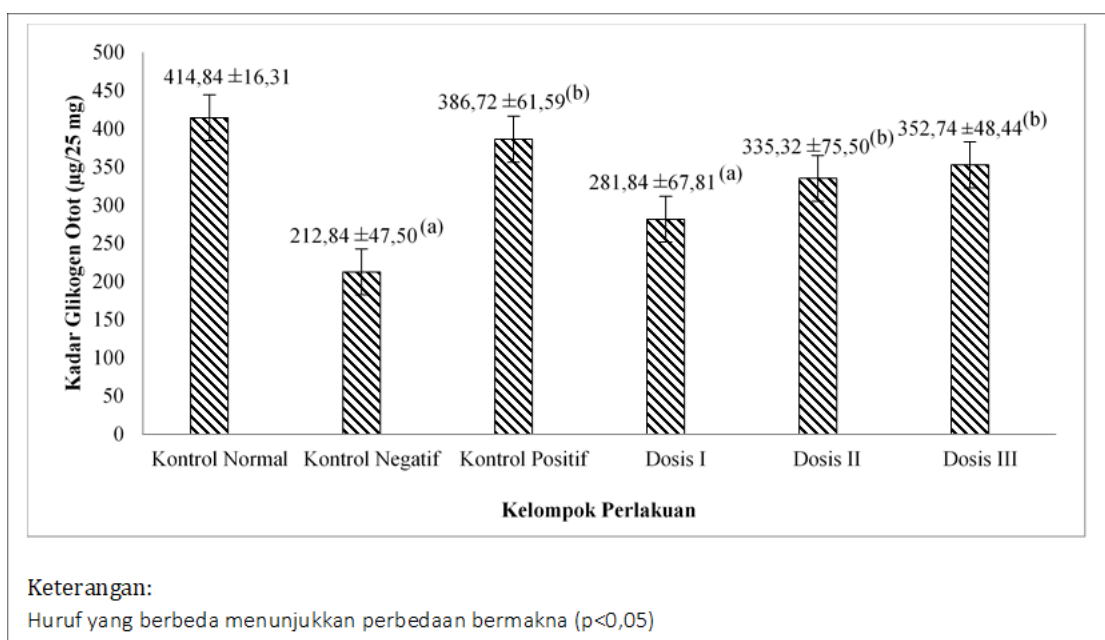
Penelitian Sari *et al.*, (2015) melaporkan bahwa pada keadaan diabetes, terjadi peningkatan profil lipid namun tidak mencapai nilai kritis untuk dikatakan hiperlipidemia. Alokasan dapat menyebabkan diabetes melalui pembentukan spesies oksigen reaktif yang diawali oleh reduksi alokasan yang menyebabkan inaktivasi enzim sehingga sekresi insulin terganggu dan terjadi kerusakan pada sel β pankreas dan kemudian timbul keadaan diabetes (Szkudelski, 2001).

Berdasarkan pengukuran kadar glikogen hamster, dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan kadar glikogen di hati (Gambar 3.) dan kadar glikogen di otot (Gambar 4.) pada masing-masing kelompok uji.

Semakin tinggi dosis ekstrak daun yakon yang diberikan, maka semakin tinggi sintesis glikogen pada hati maupun pada otot. Jika sintesis glikogen tinggi di hati dan otot, maka dapat terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah. Peran glikogen di hati adalah menyediakan glukosa bebas untuk diekspor guna mempertahankan kadar glukosa dalam darah sedangkan di otot peran glikogen sebagai sumber glukosa 6-fosfat untuk glikolisis sebagai respon terhadap kebutuhan akan ATP untuk kontraksi otot (Murray *et al.*, 2014). Adanya glukosa yang disimpan dalam bentuk glikogen dapat menyebabkan kadar gula darah turun (Priyanto, 2008).



Gambar 3. Grafik rata-rata kadar glikogen di hati pada hamster (±SD) setelah perlakuan



Gambar 4. Grafik rata-rata kadar glikogen di otot pada hamster (±SD) setelah perlakuan

Aktivitas peningkatan sintesis glikogen dan penurunan kadar glukosa dalam darah berkaitan dengan kandungan kimia yang terdapat dalam ekstrak etanol daun yakon. Senyawa alkaloid mampu menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase, serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis. Penghambatan pada kedua enzim ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat (Arjadi & Susatyo, 2010). Senyawa flavonoid memiliki aktivitas memperbaiki toleransi glukosa dan resistensi insulin serta memperbaiki morfologi

pankreas (Sandhar *et al.*, 2011). Senyawa saponin bekerja dengan cara menghambat kerja enzim α -glukosidase yaitu enzim yang ada di dalam usus yang berfungsi untuk mengubah karbohidrat menjadi glukosa. Enzim α -glukosidase inhibitor ini menghambat absorpsi glukosa pada usus halus, sehingga berfungsi sebagai antihiperglikemi (penurun kadar glukosa darah) (Fiana & Oktaria, 2016). Senyawa tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan hipoglikemik dengan meningkatkan glikogenesis (Prameswari & Widjanarko, 2014). Selain itu, kandungan dalam daun yakon juga dapat menghambat glukoneogenesis dan glikogenolisis di hati (Valentova *et al.*, 2004).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun yakon (*S. sonchifolius*) konsentrasi 360 mg/kg bb dapat menurunkan kadar glukosa darah serta meningkatkan sintesis glikogen di hati dan otot pada hamster hiperglikemia sebanding dengan metformin dosis 61,67 mg/kg bb, sehingga daun yakon memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi sumber tanaman untuk mengatasi hiperglikemik diet lemak.

DAFTAR PUSTAKA

- Arjadi, F., & Susatyo, P. (2010). Regenerasi Sel Pulau Langerhans pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diberi Rebusan Daging Mahkota Dewa (*Phaleria macrocap* (scheff.) Boerl.). *Jurnal Ilmiah Biologi*, 5(1), 117–126.
- Departemen Kesehatan RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djamil, R., Winarti, W., Simanjuntak, P., & Syamsudin. (2014). Standardization and alpha-glycosidase inhibition of extracts of *Vatica pauciflora* Blume stem barks and *Smallanthus sonchifolius* leaves. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(4), 42–46.
- Fiana, N., & Oktaria, D. (2016). Pengaruh Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*, 5(4), 131.
- Field, K. J., & Sibold, A. L. (2000). *The Laboratory Hamster & Gerbil*. Florida: CRC Press LLC.
- Firdaus, M. F. P., Madyawati, S. P., Widjaja, N. S., Lamid, M., Rachmawati, K., & Warsito, S. H. (2013). Efektivitas penambahan kombinasi tujuh enzim terhadap estimasi pertambahan berat badan sapi potong peranakan simental. *Agroveteriner*, 2(1), 1–7.
- Ganiswara, S. (2016). *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hanani, E. (2015). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- International Diabetes Federation (IDF). (2019). *IDF Diabetes Atlas. 9th Edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Kementerian Kesehatan RI. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia (FHI)* (Ed. 1). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Hasil Utama Riskesdas 2018. *Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–100.
- Lachman, J., Fernandez, E. C., & Orsak, M. (2003). Yacon [*Smallanthus sonchifolia* (Poepp. et Endl.) H. Robinson] Chemical Composition and Use – A Review. *Plant Soil and Environment*, 49(6), 283–290.
- Laksmiawati, D. R., Widyastuti, A., Karami, N., Afifah, E., Rihibiha, D. D., Nufus, H., & Widowati, W. (2017). Anti-inflammatory effects of *Anredera cordifolia* and *Piper crocatum* extracts on lipopolysaccharide-stimulated macrophage cell line. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 12(1), 35–40.
- Latief, A. (2012). *Obat Tradisional*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Murray, R.K.; Bender, D.A.; Botham, K.M.; Kennelly, P.J.; Rodwell, V.W.; Weil, P. A. (2014). *Biokimia Harper Ed. 29 Terjemahan: Lilian Roma Manurung*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.

- Nugraha, A. T., Muhammad, S. F., & Pinus, J. (2017). Profil Senyawa dan Aktivitas Antioksidan Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) dengan Metode DPPH dan CUPRAC. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(1), 14–18.
- Prameswari, O. M. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(2), 16–27.
- Price, A. S., & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6 Volume 1 dan 2, Terjemahan: Brahm UP, Huriawati H, Pita W, Dewi AM*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Priyanto. (2008). *Farmakologi Dasar untuk Mahasiswa Keperawatan dan Farmasi*. Jakarta: Leskonfi.
- Sandhar, H. K., Bimlesh, K., Sunil, P., Prashant, T., Manoj, S., & Pardeep, S. (2011). Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 37.
- Sari, F. R., Hendarto, H., Muqorrobin, A., Ahmad, C. H. R., Amelia, E., Hermansyah, ... Maulida, N. (2015). Insulin Leaves (*Smallanthus sonchifolius*) Dry Extract Improves Blood Glucose and Lipid Profile in Aloxan-Induced Rat. *Asian Journal of Microbiology, Biotechnology & Environmental Sciences Paper*, 17(2), 405–408.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B. P., Wresdiyati, T., & Bintang, M. (2010). Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe. *Jurnal Veteriner*, 11(3), 190–192.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50, 236–546.
- Tirmizi, A. (2014). *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (Carica papaya L.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan LDL Darah pada Hamster yang Diinduksi Aloksan dan Pakan Tinggi Kolesterol*. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur, H. (2011). Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98–106.
- Valentova, K., Moncion, A., Waziers, I., & Ulrichova, J. (2004). The effect of *Smallanthus sonchifolius* leaf extracts on rat hepatic metabolism. *Cell Biology and Toxicology*, 20, 109–120.