

**PENETAPAN KADAR FLAVONOID TOTAL DAN UJI AKTIVITAS  
ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL 70 % DAUN PEPAYA JEPANG  
(*Cnidioscolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnston) TERHADAP KADAR  
MALONDIALDEHIDA PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERTENSI**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat – syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh :  
PUTRENI  
1704019009**

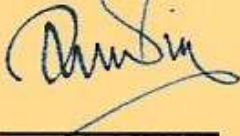







**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2020**

Skripsi dengan judul  
**PENETAPAN KADAR FLAVONOID TOTAL DAN UJI AKTIVITAS  
ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL 70 % DAUN PEPAYA JEPANG  
(*Cnidioscolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnston) TERHADAP KADAR  
MALONDIALDEHIDA PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERTENSI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :

**Putreni, NIM 1704019009**

<u>Ketua</u>	Tanda tangan	Tanggal
<u>Wakil Dekan I</u>		23 Juni 2021
<b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>	_____	_____
<u>Penguji I</u>		18 November 2020
<b>Prof. Dr. apt. Endang Hanani, M.Si.</b>	_____	_____
<u>Penguji II</u>	 5 Nov 2020	5 November 2020
<b>Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm.</b>	_____	_____
<u>Pembimbing I</u>		28 November 2020
<b>Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.</b>	_____	_____
<u>Pembimbing II</u>		7-Desember 2020
<b>Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.</b>	_____	_____
<u>Mengetahui :</u>		17/12 - 2020
<u>Ketua Program Studi</u>	_____	_____
<b>apt. Kori Yati, M.Farm</b>	_____	_____

Dinyatakan lulus pada tanggal : **7 Oktober 2020**

## ABSTRAK

### **PENETAPAN KADAR FLAVONOID TOTAL DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL 70 % DAUN PEPAYA JEPANG (*Cnidioscolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnston) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERTENSI**

**PUTRENI  
1704019009**

Hipertensi merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan darah di atas ambang batas normal (120/80 mmHg). Salah satu mekanisme yang diduga menjadi penyebab hipertensi adalah meningkatnya pembentukan radikal superoksida oleh angiotensin II di dinding pembuluh darah. Tanaman pepaya jepang (*Cnidioscolus aconitifolius* (Mill.) I.M Johnston memiliki kandungan kimia senyawa antioksidan yang bermanfaat bagi system kardiovaskuler. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh data besarnya kandungan senyawa flavonoid yang terdapat dalam ekstrak etanol 70% daun pepaya jepang dan aktivitas antioksidan terhadap penurunan kadar Malondialdehida (MDA). Hasil penetapan kadar flavonoid total menggunakan *microplate reader* diperoleh kadar flavonoid total sebesar 39,31 mgQE/g. Uji aktivitas antioksidan terhadap hewan uji tikus putih dibagi menjadi 6 kelompok uji di antaranya kelompok normal, positif (vitamin C 1000 mg/kg), negatif (suspensi tween 1%), ekstrak dosis 1 (250 mg/kg), ekstrak dosis 2 (500 mg/kg) dan ekstrak dosis 3 (1000 mg/kg). Hasil uji statistik kelompok ekstrak dosis 3 (1000 mg/kg) menunjukkan aktivitas penurunan kadar MDA yang paling baik dibandingkan dengan ekstrak dosis 1 (250 g/kg) dan ekstrak dosis 2 (500 mg/kg) ( $p < 0,05$ ) dan nilai sebanding dengan kelompok positif yang diberi perlakuan vitamin C ( $p > 0,05$ ).

**Kata kunci:** Daun pepaya jepang, Flavonoid total, Antioksidan, MDA

## KATA PENGANTAR

*Bismilahirrahmanirrahim*

Alhamdulillah penulis mengucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala curahan rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan dan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “ PENETAPAN KADAR FLAVONOID TOTAL DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN PEPAYA JEPANG (*Cnidocolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnston) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERTENSI ”. Skripsi ini dibuat untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang baik ini penulis menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kemenristek Dikti via hibah PDUPT (Penelitian Dasar Unggul Perguruan Tinggi).
2. Bapak DR. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm, selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.
4. Ibu DR. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku dosen pembimbing I dan Bapak DR. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing dan memberikan saran yang membangun pada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Ibu apt. Kori Yati, M. Farm., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan sarah dan arahan selama masa perkuliahan.
6. Seluruh laboran dan penanggung jawab laboratorium terpadu dan kimia terpadu Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA atas bantuannya kepada penulis selama masa penelitian.
7. Ibundaku tercinta Ibu Dra. Sunariyah , atas segala doa yang tercurah untuk ananda, atas segala didikan, nasihat dan ajaran serta bantuan baik secara moril maupun meteril yang telah diberikan hingga saat ini.
8. Adikku tercinta Satrio Aji, S.Si., atas segala dukungan, semangat, bantuan baik moril maupun materil yang diberikan kepada penulis.
9. Ibrahim Salim, S.Farm, Selinjani, S.Farm, Bambang Sularso, S.Farm, semua rekan-rekan tim pepaya jepang, rekan-rekan sesama penelitian MDA dan semua rekan-rekan konversi angkatan 2017 atas segala dukungan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan dan penelitian.
10. Kepada semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu atas segala, saran, dukungan dan kritik yang membangun.

Penulis sangta menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, Juli 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Klasifikasi Tanaman Pepaya Jepang	4
2. Deskripsi Tanaman	4
3. Kandungan Kimia dan Manfaat	5
4. Simplisia	6
5. Ekstrak dan Ekstraksi	6
6. Hipertensi	6
7. Siklosporin	8
8. Antioksidan	8
9. Flavonoid	9
10. Malondialdehida (MDA)	9
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	10
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>11</b>
A. Waktu dan Tempat Penelitian	11
1. Tempat Penelitian	11
2. Waktu Penelitian	11
B. Alat dan Bahan Penelitian	11
1. Alat Penelitian	11
2. Bahan Penelitian	11
C. Prosedur Penelitian	12
1. Pengumpulan dan Determinasi Tanaman Pepaya Jepang	12
2. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% dan Perhitungan Rendemen Ekstrak	12
3. Penapisan Fitokimia Ekstrak	13
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	14
5. Analisa Kadar Total Flavonoid	15
6. Persiapan Hewan Uji	16
7. Rancangan Penelitian	17
8. Perlakuan Terhadap Hewan Uji	18
9. Pembedahan dan Pengambilan Jantung Hewan Uji	18
10. Perhitungan Dosis	19

11. Pengukuran Larutan Standar Tetraetoksi Propan (TEP)	20
12. Pengukuran Kadar MDA Sampel Uji	20
D. Analisis Data	21
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHSAN</b>	<b>22</b>
A. Hasil Determinasi Tanaman	22
B. Hasil Ekstraksi Simplisia Daun Pepaya Jepang	22
C. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	24
D. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak	26
E. Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total	27
F. Hasil Perlakuan Terhadap Hewan Uji	30
G. Hasil Penetapan Kadar Malondialdehida (MDA)	30
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>35</b>
A. Kesimpulan	35
B. Saran	35
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>36</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>41</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm.</b>
Tabel 1. Komposisi Fitokimia Daun Segar <i>Cnidiosolus aconitifolius</i>	5
Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah Pada Orang Dewasa	6
Tabel 3. Pengelompokkan dan Perlakuan Hewan Uji	18
Tabel 4. Hasil Ekstraksi Daun Pepaya Jepang	22
Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	25
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak	26
Tabel 7. Rata – rata Serapan Bersih Larutan Baku Kuersetin	28
Tabel 8. Hasil Perhitungan Kadar Flavonoid Total	29

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm.</b>
Gambar 1. Daun Pepaya Jepang	5
Gambar 2. Struktur Dasar Senyawa Flavonoid	9
Gambar 3. Struktur Dasar Kuersetin	28
Gambar 4. Kurva Kalibrasi Larutan Standar Kuersetin	29
Gambar 5. Kurva Kalibrasi TEP	32
Gambar 6. Grafik Rata-rata Kadar MDA	32



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm.</b>
Lampiran 1. Hasil Determinasi Pepaya Jepang	41
Lampiran 2. Kaji Etik	42
Lampiran 3. Determinasi Hewan Uji	43
Lampiran 4. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	44
Lampiran 5. Sertifikat Pengujian Kadar Air	45
Lampiran 6. Gambar Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak	46
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	47
Lampiran 8. Hasil dan Perhitungan Karakteristik Mutu Ekstrak	49
Lampiran 9. Perhitungan Dosis	51
Lampiran 10. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Standar Kuersetin	54
Lampiran 11. Perhitungan Kadar Flavonoid Total	57
Lampiran 12. Perhitungan dan Pembuatan Kurva Baku MDA	59
Lampiran 13. Hasil Uji Statistik Penurunan Kadar MDA	63
Lampiran 14. Tabel Kadar MDA	66
Lampiran 15. Tabel Hasil Pengukuran Tekanan Darah Hewan Uji	67
Lampiran 16. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya Jepang	69
Lampiran 17. Skema Prosedur Kerja Penelitian	70

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Radikal bebas merupakan suatu penyebab kerusakan sel atau jaringan yang menimbulkan penyakit degeneratif yang terbentuk di dalam tubuh akibat produk samping metabolisme (Salamah *et al.*, 2015). Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arterial secara persisten (Dipiro *et al.*, 2015). Yaitu merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah di atas ambang batas normal (120/80 mmHg). Menurut WHO, batas tekanan darah yang dianggap normal adalah kurang dari 139/89 mmHg. Bila tekanan darah sudah lebih dari 140/90 mmHg dinyatakan sebagai hipertensi (pengukuran pada usia > 18 tahun) (Adib, 2009). Salah satu mekanisme yang diduga menjadi penyebab hipertensi adalah peningkatan pembentukan radikal superoksida oleh angiotensin II di dinding pembuluh darah. Lonjakan radikal superoksida akan bereaksi dengan nitrit oksida menghasilkan radikal peroksinitrit. (Fachir *et al.*, 2005). Sistem Renin Angiotensin Aldosteron merupakan faktor utama dalam memelihara tekanan darah arteri. Salah satu sasaran komponennya adalah *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang merupakan zink terglukolisasi dipeptidil – karboksipeptidase yang fungsi utamanya adalah mengatur tekanan darah dan keseimbangan elektrolit melalui *system renin angiotensin aldosterone*.

Angiotensin II dapat merangsang produksi senyawa oksigen reaktif di antaranya radikal superoksida melalui aktivasi enzim NADH (Nicotinamide Adenin Dinukleotida Fosfat) oksidase di membran. Selain itu ketidakseimbangan antara penurunan produksi radikal superoksida akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Selanjutnya fungsi endotel akan terganggu secara progresif yang ditandai peningkatan tekanan darah dengan derajat disfungsi terkait dengan tingkat keparahan hipertensi. Produk akhir dari oksidasi asam lemak tidak jenuh oleh radikal bebas yaitu Malondialdehid (MDA). Malondialdehid merupakan indikator proses oksidasi di dalam membran sel dan konsentrasinya akan berkurang dengan adanya aktivitas antioksidan seperti flavonoid.

Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa pemberi elektron, tetapi secara biologis, pengertian antioksidan lebih luas lagi. Pengertian antioksidan

secara biologis adalah semua senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, termasuk dalam penghambatan dan penghentian kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target. (Setiawan, 2005). Definisi antioksidan menurut *Panel on Dietary Antioxidant and Related Compounds of The Food and Nutrition Board* adalah bahan makanan yang secara bermakna mampu mengurangi dampak buruk senyawa oksigen reaktif, senyawa nitrogen reaktif atau keduanya dalam kondisi fungsi fisiologis normal pada manusia.

Penelitian yang dilakukan terhadap tikus putih galur wistar jantan albino yang diinduksi dengan etanol menunjukkan kenaikan kadar MDA serum dan organ hati. Pemberian ekstrak methanol daun pepaya jepang secara signifikan menurunkan kadar produk peroksidasi lipid. Efek tersebut diduga berasal dari aktivitas antioksidan pepaya jepang yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif dengan menghalangi produksi radikal bebas sehingga peroksidasi lipid terhambat (Adaramoye, 2011). Senyawa antioksidan daun pepaya jepang dikaitkan dengan keberadaan polifenol, terutama flavonoid (Kuti dan Konuru, 2004)). Kandungan senyawa flavonoid dan alkaloid dalam tanaman pepaya jepang yang tinggi diketahui dapat memberikan efek menurunkan tekanan darah karena senyawa flavonoid yang terkandung dalam pepaya jepang merupakan senyawa metabolit sekunder yang dapat mempengaruhi kerja *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). (Loizzo *et al.*, 2007). Evaluasi pemberian secara oral daun pepaya jepang dilakukan untuk mengetahui efeknya terhadap sistem kardiovaskular menunjukkan bahwa pemberian daun segar pepaya jepang mentah berdampak terhadap peningkatan aktivitas enzim *Lactate Dehydrogenase* diduga karena senyawa glikosida hidrosianik yang mungkin menyebabkan kerusakan jaringan. Sedangkan pemberian rebusan daun pepaya jepang menunjukkan efektivitas penurunan tekanan darah sistol dan diatol secara statistic tidak berbanding signifikan terhadap kontrol uji (Emelike dan Unegbu, 2015)

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka dilakukan penelitian terhadap kadar total Flavonoid sebagai senyawa antioksidan serta uji efektivitas antioksidan ekstrak etanol 70% daun pepaya jepang terhadap kadar malondialdehid tikus putih galur wistar dengan kondisi hipertensi yang diinduksi dengan siklosporin.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Daun pepaya jepang diketahui memiliki kandungan fitokimia yang berpotensi sebagai senyawa antioksidan. Penelitian ini ditujukan dengan maksud mengetahui apakah daun pepaya jepang memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menurunkan kadar malondialdehida pada jantung tikus hipertensi.

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kadar flavonoid total serta potensi ekstrak etanol 70% daun pepaya jepang sebagai antioksidan yang dapat menurunkan kadar Malondialdehida pada tikus hipertensi.

## **D. Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek farmakologis antioksidan yang terkandung dalam ekstrak daun pepaya jepang dan dampak penggunaannya terhadap organ jantung.
2. Diharapkan penelitian ini dapat menambah referensi sebagai studi literatur untuk penelitian terkait antioksidan pada organ jantung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adaramoye, O.A, Aluko A, Oyagbemi, A.A. 2011. Liver Disease Studies: *Cnidocolus aconitifolius* Leaf Extract Protects Against Hepatic Damage Induced by Chronic Ethanol Administration in Wistar Rats. *in: Journal Alcohol & Alcohol* 46 (4). Oxford University Press. Hlm: 451-458.
- Adib, M. 2009. *Cara Mudah Memahami dan Menghindari Hipertensi Jantung dan Stroke*. Yogyakarta: Dainloka.
- Alan L and Miller ND.1996. Antioxidant Flavonoids, Structure, Function and Clinical Usage. *Alt. Med. Rev.*, 1: 103 – 111.
- Astarina, N. W. G., Astuti K.W., dan Warditiani, N. K. 2013. Srinning Fotokimia Ekstrak Metanol Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Ilmiah Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana*. Bali.
- AVMA. 2013. *Guidelines For Euthanasiaof Animals*. Shcaumburg. Amerian Veterinary Medial Association.
- Azhimah H. 2006. Uji Efek Antioksidan Ekstrak Etanol 90% Lidah Buaya (*Aloe Barbadensis* Mill) Melalui Pengukuran Aktivitas SOD (*Superoxyde Dismutase*) Dan MDA Malondialdehida Pada Hati Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Oleh CCl<sub>4</sub>. Skripsi: Fakultas Farmasi UHAMKA. Jakarta Hlm. 30-59.
- Azizah, D.N, Endang K, Fahrauk F. 2014. Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl<sub>3</sub> Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi* ISSN 2354 - 6565. Fakultas Farmasi Universitas Jendral Achmad Yani.
- Chikezie, Uchechukwu N., Chijioke, Augustine N., Adjeroh, Loveth A., Ogbulie, Toochukwu E., Udensi, Justina U., Oyirioha, Kelechi C. 2016. An Evaluation and Nutritional Compotitions of Fresh Leaves of *Cnidocolus aconitifolius* (Miller) I. M Johnston. *In : Iternational Journal of Research Studies in Bioscience (IJRSB)* Vol. 4. Hlm. 21-28.
- Chrysant SG, George SC. 2017. Herbs Used For the Treatment of Hypertension and Their Mechanism of Action. *Uneversity of Oklahoma. Artile in Current Hypertension Report*. Hlm. 19-77.
- Ciulei, J. 1984. *Methodology for Analysis of Vegetables and Drugs*. Buharest Rumania : Faculty of Pharmacy. Pp. 11 – 26.
- Departemen Kesehatan RI. 1978. *Materia Medika Indonesia*Jilid IV. Direktorat Jenderal Pengaasan Obat dan Makanan, Jakarta. 327.

- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. 10 – 11.
- Departemen Kesehatan RI. 1986. *Sediaan Galenik*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm 2, 3, dan 6.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia* Edisi VI. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 333 – 336.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 10-15.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi*. Jakarta: Direktorat Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Hlm. 169, 171 – 175.
- DIH. 2009. *Drug Information Handbook*, 17<sup>th</sup> Edition. American Pharmacist Association.
- Dipiro, J.T, Barbara, G.W, Terry, L.S, Cecily, V.D. 2015. *Pharmacotherapy Handbook 9<sup>th</sup> Edition*. Mc Graw-Hill Companies Inc. USA. Hlm : 87-101.
- Emelike, C.U dan Unegbu, G.O. 2015. *Effects of Oral Administration of Cnidioscolus aconitifolius Leaf Extract (Chaya Tea) on Biomarkers of Cardiovascular system of Wistar Albino Rats*. Dalam *AdvanceS IN Biological Research* 9 (3). Hlm : 182 – 188.
- Fachir H., Bambang S. 2005. *Stress Oksidativ dan Nitrostatif Pada Berbagai Faktor ResikoStroke*. Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. B.I.Ked.Vol.37, No. 2: 94-99.
- Farasat M, Ramazan. 2014. *Antioxidant Activity. Total Fenolics and Flavonoid CContents of Some Edible Green Seaweeds From Northern Coast of The Persian Gulf*. Iranian Journal of Pharmaceutial Research. Vol.13 (1). Hlm. 163-170.
- Frederer, W. 1963. *Experimental Design Theory And Application*. Oxford : Oxford And LBH Publish HincO.
- Galeotti F, Barile E, Curir P, Dolci M and Lanzotti V. 2008. *Flavonoids from Carnation (Dianthus caryophyllus) And Their Antifungal Activity*. Phytochem. Lett., 1: 44.
- Gross, M. 2009. *Flavonoids And Cardiovascular Disease*. Dalam: *Pharmaceutical Biology* Vol. 42 Supplement. USA. Hlm. 21-35.

- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm : 11, 13, 69, 83, 114, 148, 233, 247.
- Harbone, J.B., 1987, *Metode Fitokimia; Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*, Terbitan Kedua, Terjemahan Kosasih Padmawinatadan Iwang SoediroITB, Bandung.
- Hardjoeno, Handojo I, Wirawan R, Soeparyatmo JB, Sudewa AAG, Rahayuningsih, Chatar, Pang T, Krisnowati. 2008. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. Airlangga University Press: Surabaya. Hlm. 144.
- Helmy MW, Mai MH, Mahmoud ME. 2018. Enhanced Lipooxygenase /LTD4 Activity Account or The Exaggerated Hypertensive and Nephrotoxic Effects of Cylosporine plus Indomethacine in Rats. Dalam Biomedicine & Pharmacotherapy 102. Hlm. 309 – 316.
- Jusman SW. 2010. Respons Jaringan Hati Terhadap Hipoksia Sistem Kronik : Regulasi Ekspresi Gen Sitoglobin Oleh Hypoxia-Inducible factor-1a [disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Kristianti, A. N., N. S. Aminah, M. Tanjung, dan B. Kurniadi. 2008. Buku ajar Fitokimia. Surabaya: Airlangga : University Press. Hal. 23 – 47.
- Kuti JO, Hima BK. 2004. Antioxidant Capacity and Phenolic Content in Leaf Extracts of Tree Spinach (*Cnidoscolus* spp.). Journal of Agricultural and Food Chemistry. 52 (1): 117- 21. Kusriningrum. 2010. *Perancangan Percobaan*. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 47-78.
- Lozzio MR, Ataa S, Rosa T, Khaled R, Statti GA, Giancarlo AS, Antje H, Hufner A, Francesco M. 2007. *Inhibition of AngiotensinConverting Enzyme (ACE) by Flavonoids Isolated from Ailantusexcelsa (roxb)(simaroubaceae)*. Dalam : *Phytotherapy Research*. Phytother 21 (1) ;halaman : 32-33.
- Malole, M. B. M. 1990. Kultur Sel dan Jaringan Hewan. Bogor: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, Institut Pertanian Bogor. Hlm. 98.
- Marliana, S. D., Suryanti, dan Suyono. 2005. Skrinning Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jaq. Swartz) dalam Ekstrak Etanol. Biofarmasi, 3 (1). Pp. 26 – 31.
- Mikailu, S. 2018. Phytochemical Analysis of *Cnidosolus aconitifolius* (Euphorbiaceae) Leaf With Spectrofotometric Techniques. Nigerian Journal of Pharmaceutical and Applied Science Research, 3(1) : 38 – 49.

- Obichi, E. A., Monago C.C, Belonwu D. C., 2015. Effect of *Cnidocolus aconitifolius* (Famili Euphorbiaceae) Aquous Leaf Extrat on Some Antioxidant Ezymes And Haematological Parameters of High Fat Diet and Streptozoin Induced Diabeti Wistar Albino Rats. Dalam: *J. Appl. Si. Eviron. Manage.* Vol. 19 (1). Hlm. 201 – 209.
- Olivia F, Syamsir A, Iwan H. 2006. *Seluk Beluk Food Supplement*. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. Hlm. 94-96.
- Piexoto Sobrinho TJS, Castro VTNA, Saraiva AM, Almeida DM, Tavares EA, Pisciotano MNC and Amorim ELC. 2012. *Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of Four Cnidocolus Species* (Euphorbiaceae) Against Standart Strains and Clinical Isolates. *J. Med. Plants. Res.* 6 (2): 140 – 147.
- Price KR, Johnson TI and Fenwicck GR. 1987. The Chemistry and Biological Significance of Saponins in Foods and Feedstuffs. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 26 : 27 – 135.
- Risky, T. A. dan Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku *Adiantum philippensis* L. *UNESA Journal of Chemistry*. Hlm. 89 – 95.
- Ross – Ibarra J, Molina-Cruz A. 2002. The Ethnobotany of Chaya (*Cnidocolus aconitifolius*) : A Nutritious Maya Vegetable. *J. Ethnobotany.* 56 : 350 – 364.
- Sarwono J, Budiono H. 2012. *Statistik Terapan : Aplikasi Untuk Riset Skripsi, Tesis dan Disertasi Menggunakan SPSS, AMOS dan Excel*. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta. Hlm : 97-127.
- Soeatmadji, D.W. 1998. *Peran Stress Oksidatif dalam Patogenesis Angiopati Mikro dan Makro DM*. Dalam : *Medica.* 5 (24): 318-325.
- United States Departement of Agriculture Natural Resources Conservation Service. 2017. *Cnidocolus aconitifolius* (Mill.) I. M. Johnston. <http://plants.usd.gov/core>. Diakses pada 15 November 2019.
- Widiasari, S. 2018. Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzyme Oleh Flavonoid Pada Hipertensi. *Collaborative Medial Journal (CM)* Vol 1 No. 2. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Abdurrah Pekanbaru, Riau. Indonesia.
- Widyaningsih, W., Sativa R., Primardiana I. 2015. Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Ganggang Hijau (*Ulva lactuca* L.) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase (SOD) Hepar Tikus yang Diinduksi CCl<sub>4</sub>. dalam : *Jurnal Media Farmasi*. Hlm. 163 – 175.



- Winarno, F. G., 1997. *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Winarsi, H. M. S., 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Cetakan 5. Yogyakarta: Penerbit Kanisius . p.
- William RJ, Spencer JP and Rice-Evans C. 2004. Flavonoids : Antioxidants or Signalling Molecules? *Free Radical Biol Med.*, 36(7): 838 – 849.
- World Health Organization. 2013. *A Global Brief on Hypertension : Sillent Killer*, Global Public Health Crisis. Switerland : WHO Press. World Health Organization. Hlm : 9-11.
- Yuan, W, Li S, Ownby S, Zhang W and Beasley RS. 2007. *Flavonoids, Coumarins and Triterpens* From The Aerial Parts of *Cnidocolus texanus*. *Planta Med.* 73 : 1304 – 1308.