



**UJI TERATOGENITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KEMBANG  
BULAN (*Tithonia diversifolia* (Helms) A Gray) TERHADAP FETUS  
MENCIT PUTIH**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
pada program Studi Farmasi**

**Disusun oleh:  
Aulia Rizka Darmawan  
1504015054**









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

Skripsi dengan Judul

**UJI TERATOGENITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KEMBANG  
BULAN (*Tithonia diversifolia* (Helms) A Gray) TERHADAP FETUS  
MENCIT PUTIH**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Aulia Rizka Darmawan, NIM 1504015054**

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		17/20
Penguji I Dr. Kusmardi, M.Sc.		3/03 2020
Penguji II Elly Wardani, M.Farm., Apt.		16/06 2020
Pembimbing I Kriana Efendi, M.Farm., Apt.		16/06 2020
Pembimbing II Maharadingga, M.Si.		23/07 2020
Mengetahui:  Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		20/7.2020

Dinyatakan lulus pada tanggal: 20 Februari 2020

## ABSTRAK

### UJI TERATOGENITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KEMBANG BULAN (*Tithonia diversifolia* (Helms) A Gray) TERHADAP FETUS MENCIT PUTIH

Aulia Rizka Darmawan

1504015054

Daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) (Helms.) A. Gray. memiliki banyak khasiat diantaranya antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi, analgetik, dan sitotoksik. Pengujian teratogenik dilakukan untuk mengetahui keamanannya bila dikonsumsi oleh ibu hamil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun kembang bulan terhadap fetus mencit. Sebanyak 20 ekor mencit bunting dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal yang hanya di berikan Na-CMC, kelompok dosis I 106,67 mg/kgBB, kelompok dosis II 320 mg/kgBB dan kelompok dosis III 1066,67 mg/kgBB. Zat uji diberikan pada masa organogenesis yaitu hari ke-6 sampai hari ke-15 kehamilan. Kemudian pada hari ke-18 kehamilan dilakukan laparatomi (pembedahan) dan dilakukan pengamatan morfologi pada fetus. Setelah diamati fetus difiksasi dengan larutan bouin selama 14 hari. Hasil analisa statistik Anova satu arah menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada berat fetus kelompok normal dengan kelompok perlakuan dosis III 1066,67 mg/kgBB. Kelompok perlakuan pada dosis II 320 mg/kgBB menunjukkan efek teratogenik berupa penurunan berat badan, adanya tromboemboli dan pada dosis III 1066,67 mg/kgBB menunjukkan efek teratogenik berupa penurunan berat badan, adanya tromboemboli serta menyebabkan resorpsi.

**Kata Kunci :** *Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray, teratogen, daun kembang bulan.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas seluruh rahmat, kemudahan, hidayah, dan keridhaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi berjudul “**UJI TERATOGENITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KEMBANG BULAN (*Tithonia diversifolia* (Helms) A Gray) TERHADAP FETUS MENCIT PUTIH**”. Penulisan skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis mendapatkan banyak bantuan, bimbingan, dan nasehat yang berharga dari semua pihak baik secara langsung, maupun tidak langsung.

Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
7. Ibu apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Pembimbing Akademik selama penulis mengikuti perkuliahan dikampus, yang selalu memberikan motivasi dalam menyelesaikan studi di FFS UHAMKA.
8. Pak apt. Kriana Efendi, M.Farm., dan Ibu Maharadingga, M.Si., selaku Pembimbing I dan Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, dan ilmunya selama penelitian dan penyusunan skripsi. Terima kasih atas dukungan, waktu, serta masukan yang ibu berikan.
9. Bapak dan Ibu dosen FFS UHAMKA yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama penulis mengikuti perkuliahan.
10. Kedua orang tua tercinta atas do'a dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik secara moril maupun materi. Serta adik tercinta yang telah memberikan semangat kepada penulis.
11. Teman-teman angkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis.
12. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini, serta semua pihak pendukung

lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuannya kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Jakarta, Januari 2020

Penulis



## DAFTAR ISI

	<b>Hlm</b>
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
<b>BAB I</b>	
<b>PENDAHULUAN</b>	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II</b>	
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	4
A. Landasan Teori	4
1. Daun Kembang Bulan	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	5
3. Teratologi	7
4. Toksisitas dalam Tahap Perkembangan	8
5. Fase Estrus	10
6. Masa Organogenesis	11
7. Hewan Uji	12
B. Kerangka Berpikir	13
C. Hipotesis	14
<b>BAB III</b>	
<b>METODOLOGI PENELITIAN</b>	15
A. Tempat dan Waktu Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
B. Alat dan Bahan Penelitian	15
1. Alat Penelitian	15
2. Bahan Penelitian	15
3. Hewan Uji	15
C. Prosedur Kerja	16
1. Pengumpulan dan Pengambilan Simplisia	16
2. Determinasi Simplisia	16
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70%	16
4. Pemeriksaan Mutu Simplisia	16
5. Uji Identifikasi Fitokimia	17
6. Persiapan Hewan Uji	18
7. Mengawinkan Hewan Uji	19
8. Alokasi Hewan Bunting	19
9. Penetapan Dosis	19
10. Pembuatan Na-CMC 0,5 %	21
11. Pembuatan Larutan Uji	21
12. Pemberian Zat Uji Secara Oral pada Mencit Bunting	21

	13. Laparotomi	22
	14. Fiksasi	23
	15. Analisis Data	23
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
	A. Hasil	24
	1. Hasil Determinasi	24
	2. Aklimatisasi dan Rancangan Penelitian	24
	3. Hasil Ekstraksi	24
	4. Hasil Identifikasi Ekstrak	25
	5. Karakteristik Ekstrak	26
	6. Hasil Uji Teratogenik Ekstrak Etanol 70% Daun Kembang Bulan Terhadap Fetus Mencit	27
	B. Pembahasan	28
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	35
	A. Simpulan	35
	B. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA		36
LAMPIRAN		40



## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1 Fase Estrus	11
Tabel 2 Masa Organogenesis Hewan	11
Tabel 3 Hasil Ekstraksi Daun Kembang Bulan	24
Tabel 4 Hasil Identifikasi Ekstrak Etanol 70% Daun Kembang Bulan	25
Tabel 5 Uji Organoleptis Serbuk dan Ekstrak Etanol 70% Daun Kembang Bulan	27
Tabel 6 Rendemen dan Kadar Air Ekstrak Etanol 70% Daun Kembang Bulan	27
Tabel 7 Data Presentasi Kecacatan Fetus Per Kelompok	28





## DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1	Skema Prosedur Penelitian	40
Lampiran 2	Determinasi Tumbuhan Daun Kembang Bulan	41
Lampiran 3	Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Kembang Bulan	42
Lampiran 4	Hasil Identifikasi Fauna	43
Lampiran 5	Persetujuan Etik	44
Lampiran 6	Kadar Air	45
Lampiran 7	Hasil Rendemen dan Kadar Air Ekstrak	46
Lampiran 8	Pembuatan Sediaan Ekstrak Daun Kembang Bulan	47
Lampiran 9	Berat Badan Induk Sebelum di Laparatomi	48
Lampiran 10	Perhitungan Ketamin	49
Lampiran 11	Hasil Pengamatan pada Fetus Mencit	51
Lampiran 12	Tabel Pengamatan Morfologi	52
Lampiran 13	Berat Badan Fetus	53
Lampiran 14	Hasil Statistik Berat Badan Fetus	55
Lampiran 15	Uji Analisis Anova Satu Arah	56
Lampiran 16	Dokumentasi Penelitian	58



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Penggunaan sediaan obat yang berasal dari bahan alam atau pun obat tradisional masih menjadi pilihan utama masyarakat di Indonesia. Meningkatnya pengguna obat tradisional, semakin beragam pula jenis sediaan obat tersebut dipasaran untuk memenuhi kebutuhan konsumen. Namun, penggunaan obat tradisional tidak luput dari efek samping, terutama bila digunakan tidak secara tepat atau pun berlebihan. Obat tradisional yang hendak digunakan harus memenuhi persyaratan aman, berkhasiat, bermanfaat, dan sudah terstandar (Siswanto 2014). Salah satu upaya untuk memenuhi persyaratan tersebut, harus dilakukan uji toksisitas dan efektivitas. Tujuan dari uji toksisitas yaitu, untuk menilai keamanan sediaan yang akan diuji dan menetapkan efek toksiknya. Uji Teratogenitas merupakan bagian dari uji toksisitas secara khusus untuk semua bahan kimia (tidak saja bahan obat) secara praklinis yang diwajibkan oleh WHO dan FAD.

Uji teratogenitas bertujuan untuk menguji keamanan obat terhadap ibu hamil (Almahdy 2012). Teratogen merupakan senyawa atau obat yang dapat menyebabkan toksisitas pada embrio yang mengakibatkan kecacatan pada fetus (Priyanto 2010). Penelitian teratogen dengan menggunakan hewan sebagai media dalam penelitian berguna untuk meramalkan apakah obat tersebut dapat menimbulkan kecacatan atau tidak pada ibu hamil, telah dibuktikan bahwa obat yang dapat menimbulkan kecacatan pada manusia juga dapat terjadi pada hewan coba (Efendi 2011). Uji teratogenik merupakan uji yang dirancang untuk mengevaluasi efek khusus suatu senyawa pada janin selama masa organogenesis yang merupakan periode kritis selama masa kehamilan dan adanya pengaruh dari luar dapat menimbulkan efek teratogenik. Uji ini dilakukan untuk melihat kemungkinan penggunaannya pada ibu hamil dan menentukan efek ekstrak terhadap janin. Diabetes pada ibu hamil memiliki efek toksik pada perkembangan embrio serta meningkatkan risiko cacat bawaan pada janin. Wanita hamil dengan diabetes juga mungkin memiliki respon perubahan tanggapan dan kurangnya kesadaran hipoglikemik (Chen cp 2005).

Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antihiperqlikemik yang dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengobati diabetes mellitus yaitu daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Helms) A. Gray) yang dikenal sebagai bunga matahari Meksiko, ditemukan di Amerika, Asia, dan Afrika. Secara tradisional, daun kembang bulan telah banyak digunakan sebagai antihiperqlikemia. Analisis fitokimia kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan mengandung senyawa metabolik sekunder seperti flavonoid, alkaloid, fenolik, steroid, dan saponin (Maulidiany *et al.* 2018). Senyawa sesquiterpen lactones merupakan senyawa metabolit sekunder daun kembang bulan yang memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker kolon yaitu Tagitin C (Col-2) (Gu *et al.* 2002).

Tanaman obat dengan kadar antioksidan yang tinggi sangat penting untuk melawan stress oksidatif pada Diabetes Mellitus (Nasri *et al.* 2015). Hasil telah menunjukkan bahwa *Tithonia diversifolia* juga memiliki agen antikanker dan antiinflamasi (Owoyele *et al.* 2004). Senyawa sesquiterpen lactones yaitu, Tagitin C memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker kolon (Col<sub>2</sub>) (Gu *et al.* 2002).

Dosis ekstrak daun kembang bulan yang digunakan sebagai antidiabetes yaitu 100 mg/kg BB terbukti meningkatkan berat badan, menekan nafsu makan, serta menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih diabetes (Fauziyah *et al.* 2018). Ekstrak dari daun kembang bulan pada dosis 50 mg/kgBB memiliki aktivitas antiemetik (Ajao and Moteetee 2017). Ekstrak etanol dan air memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan LC<sub>50</sub> masing-masing 2,273 dan 0,630 mg/mL yang diukur dengan metode DPPH (Mayara *et al.* 2016).

Daun kembang bulan memiliki efek sitotoksik terhadap sel Hela dengan nilai IC<sub>50</sub> 3,078 µg/mL (Wahyuningsih *et al.* 2013). Obat sitotoksik bekerja dengan cara mempengaruhi metabolisme asam nukleat, terutama DNA, atau biosintesis protein (Siswandono dan Soekardjo 2008). Senyawa sitotoksik umumnya bekerja pada sel-sel yang sedang aktif dan jaringan yang sedang berpoliferasi termasuk pada proses embriogenesis (Emilda 2012) sehingga dapat memicu timbulnya efek teratogenik. Penggunaan obat sitotoksik tidak dianjurkan karena akan menghambat poliferasi sel pada pembentukan janin sehingga bayi terlahir dalam keadaan cacat (King 2000). Selain mematikan sel-sel sumsum tulang belakang, obat sitotoksik

dapat mematikan sel normal lain yang aktif seperti, sel rambut, kulit, kelenjar kelamin, janin, dan gastrointestinal. Bahan yang mempunyai aktivitas antikanker berpotensi sebagai teratogen yang dapat menyebabkan kelainan atau cacat pada embrio yang dikandung.

Pada penelitian toksisitas akut didapatkan LD<sub>50</sub> sebesar 1600 mg/kgBB pada tikus putih menunjukkan efek toksik baik hematologi akut pada hati dan ginjal (Elufioye *et al.* 2009). Dengan berkembangnya penggunaan obat tradisional dimasyarakat serta khasiat yang dihasilkan dari daun kembang bulan memungkinkan untuk dikonsumsi pada ibu hamil maka diperlukan uji teratogenik. Meskipun tanaman obat tradisional dipercaya lebih aman dan efektif dalam pengobatan, namun dari segi zat yang terkandung dalam tanaman obat dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan fetus.

Berdasarkan latar belakang tersebut dan melihat kemungkinan ada pengaruhnya terhadap perkembangan fetus sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai uji teratogen ekstrak etanol 70% daun kembang bulan terhadap pertumbuhan dan perkembangan fetus mencit putih.

#### **B. Permasalahan Penelitian**

Apakah pemberian ekstrak etanol 70% daun kembang bulan dapat menimbulkan efek teratogen bila diberikan pada mencit putih bunting?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun kembang bulan terhadap pertumbuhan dan perkembangan fetus mencit putih.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat tentang pengaruh ekstrak daun kembang bulan terhadap pertumbuhan dan perkembangan janin mencit putih.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press. Hlm. 6, 10-12.
- Agustina S, Ruslan, Wiraningtyas A. 2016. Skrining Fitokimia Tanaman Obat di Kabupaten Bima. Dalam: *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, Vol. 4, No. 1. Hlm: 71-76.
- Almahdy A. 2010. Pengaruh ekstrak gambir (*Uncaria gambier* Roxb.) terhadap fetus dari mencit hamil yang di induksi alkohol. *Majalah Farmasi Indonesia*. 21(2), 115-120.
- Almahdy A. 2012. *Teratology Eksperimental*. Padang: Andalas University Press Hlm. 1, 5, 10, 14, 18, 55, 60.
- Anfiandi VA. 2013. Uji Teratogenik Infusa Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) urban) pada Mencit Betina (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. 2 (1): 1-15.
- Ajao AA and Moteetee AN. 2017. *Tithonia diversifolia* (Helms) A. Gray. (*Astreaeae: Healiantheae*), an Invasive Plant of Significant Ethnopharmacological Importance: A review. *South African Journal of Botany*, Vol. 113. Hlm. 396-403.
- Badan POM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 2*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan.
- Chen CP. 2005. Congenital Malformations Associated with Maternal Diabetes. *Taiwanese Journal Obstet Gynecol*. Volume 44 (1). Hlm 1-7.
- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Direktorat Jendral POM.
- Departemen Kesehatan RI. 1994. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 297.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materi Medika Indonesia*. Jilid VI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 10-14.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 17, 22, 39.
- Departemen kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 171, 174, 175
- Didik G dan Sulistjowati A. 2001. Efek Ekstrak daun Kembang Bulan Terhadap *Candida albicans* Serta Profil Kromatogramnya. *Cermin Dunia Kedokteran*. No. 130. Hlm. 31-32, 35.

- Efendi K. 2011. Uji Teratogenitas Pemberian Ekstrak Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) pada mencit putih hamil dan pengaruhnya terhadap hematologis, histopatologi organ hati dan ginjal. *Tesis*. Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Padang. Hlm. 14.
- Emilda. 2012. Uji Efek Teratogen Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Fetus Mencit Putih. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Padang. Hlm. 3.
- Elufioye TO, Alatise OL, Fakoya FA, Agbedahinsi JM & Houghton PJ. 2009. Toxicity studies of *Tithonia diversifolia* A. Gray (*Asteraceae*) in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Hlm. 410-415.
- Ergina, Nuryanti S, Pursitasari ID. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air dan Etanol. Dalam: *Jurnal Akademika Kimia*, Volume 3, No. 3. Hlm: 165-172.
- Fauziyah Y, Sunarti, Hanoum IF, Wahyuningsih MSH. 2018. Ethanol Extract of *Tithonia diversifolia* (Helms) A. Gray Standartized Ameliorates Hyperglycemia, Polyphagia, and Weight Loss in Diabetics Rats. *Molekul*, Vol. 13 (1). Hlm. 72-79.
- Gandjar IG, Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Goffin E, Ziemons E, De Mol P, de Madureira M do C, Martins AP, da Cunha AP, Philippe G, Tits M, Angenot L, Frederic M. 2002. *In Vitro* Antispasmodial Activity of *Tithonia diversifolia* and Identification of its Main Active Constituent Tagitinin C. *Planta Medica*, Vol. 68 (6). Hlm. 543-545.
- Gu JQ, Gills JJ, Park EJ, Mata-Greenwood E, Hawthorne ME, Axelrod F, Chavez PI, Fong HH, Mehta RG, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2002. Sesquiterpenoids From *Tithonia diversifolia* With Potential Care Chemo Preventive Activity. *Journal of Natural Products*, Vol. 65 (4). Hlm. 532-536.
- Habibi AI, Firmansyah RA, Setyawati SM. 2018. Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). Dalam: *Indonesia Journal of Chemical Science*, 7 (1). Hlm: 1-4.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hlm. 10, 11, 13, 86, 114, 152, 202, 233.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia*. Terjemahan: Padmawinata K, Soediro I. ITB. Bandung.
- Harmita dan Radji M. 2005. *Analisis Hayati*. Edisi 2. Depok: Universitas Indonesia Press.
- Hutahean S. 2002. *Prinsip-prinsip Uji Toksikologi Perkembangan*. Padang: Andalas University Press. Hlm. 1-5.

- Hutapea JR. 1994. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hlm. 203–204.
- King RJB. 2000. *Cancer Biology*. Ed 2<sup>nd</sup>. London: Pearson Education Limited.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2012. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 7. Volume 1. Terjemahan: Awal P, Braham UP, Toni P. Jakarta: EGC. Hlm.1115.
- Kuroda M, Yokosuka A, Kobayashi R, Jitsuno M, Kando H, Nosaka K, Ishii H, Yamori T, Mimaki Y. 2007. Sesquiterpenoids and Flavonoids from The Aerial Parts of *Tithonia diversifolia* and Their Cytotoxic Activity. *Chemistry Pharmaceutical Bulletin*. 55(8): 1240-4.
- Mardiah Effendi. N Parks Flora & Fauna Web. *Tithonia diversifolia* (Helms.) A Gray. <https://florafaunaweb.nparks.gov.sg/special-pages/plant-detail.aspx?id=3347>. Diakses 27 Juni 2019.
- Markham KR. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. Bandung: ITB. Hlm. 15
- Mayara TP, Deisiane DB, Christopher DSP, Alex BLR, Ryan da SR, Flavia de OP, Paula FSF, Nubia PLT, Sheylla SM da S de A. 2016. Antioxidant Effect of Plant Extracts of The Leaves of *Tithonia diversifolia* (Helms) A. Gray on The Free Radical DPPH. *Journal Chemistry Pharmacy Research*. Hlm. 1182-1189.
- Maulidiany RA, Eni S, Sulistyana CS, Sari AIP. 2018. Effect of Tree Marigold (*Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray) Leaves Infusion and Liver Histopatology of Streptozotocin-Induced Male Wistar Rats. *Proceedings of the International Conference on Applied Science and Health*, No. 3.
- Mondong FR, Sangi MS, Kumaunang M. 2015. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Patikan Emas (*Euphorbia prunifolia* Jacq.) dan Bawang Laut (*Proiphys amboinensis* (L.) Herb). Dalam: *Jurnal MIPA UNSRAT Online*, 4 (1): 81-87.
- Nasri H, Shirzad H, Baradaran A, & Rafieian-kopaei M. 2015. Antioxidant Plants and Diabetes Mellitus. *Journal Research Medicinal Sciences*, 20 (5). Hlm. 491-502.
- Njoroge GN, Bussmann WR, Gemmill B, Newton EL, Ngumi VW. 2004. Utilization of Weed Species as Sources of Traditional Medicines in Central Kenya. *Lyonia*. 7(2): 71-82.
- Ong AK. 2013. Uji Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) Pada Mencit Betina (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Surabaya. Hlm. 1-15.
- Owoyele IO, Magaji ZJ, & Awoyinka OA. 2007. Biochemical and toxicological studies of aqueous extract of *Tithonia diversifolia* (Helms.) leaves in wistar albino rats. *Jornal of Medicinal Plants*. 1 September. Hlm. 030-033.

- Priyanto. 2010. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Resiko*. Editor Hadi Sunaryo. Depok: Leskonfi. Hlm. 194.
- Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. 2007. Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited. *The FASEB Journal*.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Bandung: Penerbit ITB. Hlm: 71-73.
- Rowe SC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Edisi 6. London: The Pharmaceutical Press. Hlm. 119.
- Santoso HB. 2006. Pengaruh Kafein terhadap Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit (*Mus musculus L.*). Dalam: *Jurnal Biologi X*: 39-48. Indonesia.
- Siswandono, Soekardjo. B. 2008. *Kimia Medisina*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswanto YW. 2014. *Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat Komersial*. Jakarta: Trubus Agriwidya. Hlm. 1-3.
- Taylor, P. 1986. *Practical Teratology*. London. Academic Press Harcourt Brace Javanich Publisher.
- Wahyuningsih MSH, Syarif RA, Suharmi S, Murini T, Saputra F, WA Suryo. 2013. Selectivity of Purified Extract from The Leaves of *Tithonia diversifolia* (Helms) A. Gray Againsts Hela Cells. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 18(1). Hlm. 27.
- Widari M. 2005. Isolasi Senyawa Flavonoid dari Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Helms) A. Gray). *Skripsi*. Departemen Farmasi FMIPA USU. Medan. Hlm.43.
- Widyastuti, N., Widiyanti, T., dan Listyawati S. 2006. Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Galur Winstar. *Bioteknologi* 3(2): 56-62
- Wilson, FG., Fardiaz, S., dan Fardiaz, D. 1980. *Pengantar Teknologi Pangan*. Jakarta. Gramedia.
- Yulihastuti DA, Setyawati I. 2011. Penampilan Reproduksi dan Pengembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda. *Jurnal Veteriner*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana. Bali. Hlm. 1-8.