



**PROFIL FLAVONOID PADA URIN TIKUS
SETELAH PEMBERIAN PER ORAL
EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta* Crantz)**

**Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains
Program Studi Biologi**

**oleh
Fitta Permata Putri
4411413035**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG**

2018

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul “Profil Flavonoid Pada Urin Tikus Setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz)” disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi dan kutipan yang berasal atau yang dikutip dari karya yang saya diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi. Skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis di perguruan tinggi manapun.

Semarang, 8 Desember 2017



Fitta Permata Putri
4411413035

PENGESAHAN

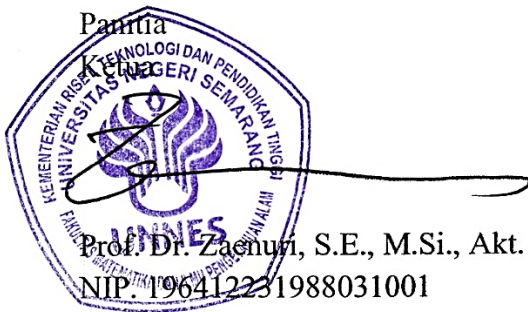
Skripsi yang berjudul

“Profil Flavonoid Pada Urin Tikus Setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz)”

disusun oleh

Fitta Permata Putri
4411413035

telah dipertahankan dihadapan sidang Panitia Ujian Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang pada tanggal 15 Desember 2017.



Sekretaris

Dra. Endah Peniati, M.Si.
NIP. 19651116119032001

Penguji Utama

Dr. Lisdiana, M.Si.
NIP. 195911191986032001

Anggota Penguji/
Pembimbing I

Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes.
NIP. 196907091998032001

Anggota Penguji/
Pembimbing II

Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M.Kes.
NIP. 196806021998032002

MOTTO

Setiap orang memiliki kelebihan dan kekurangan. Kita bisa dan lebih baik mengambil manfaat dari kelebihan orang daripada sibuk dengan kekurangannya.
(KH. Mustofa Bisri)

PERSEMBAHAN

Ibu, Bapak, Kakak, dan Adik yang sangat aku cintai
Teman-teman Biologi 2013

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala nikmat dan anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul: “Profil Flavonoid Pada Urin Tikus Setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz)”. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian payung Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes.

Atas selesainya skripsi ini, penulis dengan segala kerendahan hati ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan studi strata 1 Jurusan Biologi FMIPA Unnes.
2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
3. Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
4. Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. selaku Dosen Wali dan Dosen Pembimbing I yang selalu mendukung dan membimbing dengan penuh kesabaran.
5. Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M.Kes. selaku Dosen Pembimbing II yang selalu membimbing dengan sabar.
6. Teknisi Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
7. Felix Soleh selaku Teknisi Laboratorium Ilmu Pangan Universitas Katholik Soegijapranata Semarang yang telah membantu penelitian ini.
8. Orangtua tercinta Supriharyadi, S.Pd. dan Ening Siswanti, S.Pd. yang selalu mendukung baik secara moril dan materil.
9. Saudara tersayang Kukuh Arif Wibowo, Rahayu Widasari, dan Triana Gusti Asih yang selalu mendoakan penulis.
10. Sri Yuliasuti, Ngabiyanto, Fesie, Fahmi yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang kepada penulis.
11. Tim Farmakokinetika Novi Latifa, Fatimatuz Zahroh, dan Noorma Paramitha.

12. Sahabat tercinta Adtri, Fitria, Titi, Attika, Rina, Firman, Mahendra, Alfiani, Windi, Faisal, Maily, Raka, Ais, Kak Intan, Kak Ria, Ardiansyah, Fahma yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis.
13. Teman-teman Biologi Angkatan 2013, khususnya BGC41 yang selalu memberikan motivasi kepada penulis.
14. Teman-teman Kos Griya Trisedya yang selalu memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis.
15. Semua pihak yang telah membantu dalam penelitian dan menyelesaikan skripsi ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pembaca yang telah berkenan membaca skripsi ini. Penulis mengharapkan kritik dan saran agar menjadi perbaikan di kemudian hari. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Semarang, 8 Desember 2017

Penulis

ABSTRAK

Putri, F.P. 2017. Profil Flavonoid Pada Urin Tikus Setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz). Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. dan Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M.Kes.

Senyawa bahan alam yang terdapat dalam tumbuhan dan umum dimanfaatkan sebagai bahan obat adalah senyawa metabolit sekunder salah satunya flavonoid. Salah satu tumbuhan yang mengandung senyawa flavonoid adalah daun singkong. Penelitian mengenai kecepatan ekskresi pemberian ekstrak daun singkong per oral dilakukan untuk mengetahui kadar flavonoid pada urin dan menganalisis kecepatan ekskresi flavonoid berkaitan dengan efektivitas dan keamanan ekstrak daun singkong sebagai bahan obat. Penelitian ini menggunakan *time series design* dengan menggunakan dosis tunggal dan melakukan analisis kandungan flavonoid dalam urin tikus menggunakan teknik *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Populasi penelitian ini tikus jantan galur Wistar dan diambil sampel sebanyak 6 ekor. 6 ekor tikus diberi ekstrak daun singkong dosis tunggal sebanyak 600mg/ekor secara per oral. 6 ekor tikus dimasukkan ke dalam kandang metabolisme masing-masing kandang berisi satu tikus. Sampel urin diukur pada setiap *time series* 6 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam sehingga memperoleh 24 sampel urin. Urin dianalisis menggunakan HPLC Nova-Pak C₁₈ Kolom (4,6 3 250 mm) pada panjang gelombang 347 nm. Hasil penelitian dengan menggunakan persamaan kurva standar $y = 53243x - 143400$ menunjukkan kadar flavonoid ekstrak daun singkong pada waktu pengukuran 6 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam masing-masing sebesar 0.077 mg/ml, 0.113 mg/ml, 0.0145 mg/ml, dan 0.185mg/ml. Laju ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong dihitung menggunakan rumus (Du/dt), menunjukkan hasil dalam rentang waktu 48 jam laju ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong sebesar 0.041mg/jam. Simpulan penelitian ini flavonoid ekstrak daun singkong diekskresi lebih dari 48 jam. Berdasarkan laju ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong data urin menunjukkan bahwa ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong melalui urin lambat.

Kata kunci: daun singkong, ekskresi, flavonoid, urin,

ABSTRACT

Putri, F.P. 2017. Profil Flavonoid Pada Urin Tikus Setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz). Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. dan Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M.Kes.

Natural material compounds present in plants and commonly used as a medicinal substance is a secondary metabolite compound one of the flavonoids. One of the plants that contain flavonoids is cassava leaves. Research on the rate of excretion of oral cassava extract is done to determine the level of flavonoids in urine and to analyze the speed of flavonoid excretion related to the effectiveness and safety of cassava leaf extract as medicine ingredient. This research uses time series design using single dose and analyzing flavonoid content in urine using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) technique. The population of this study was Wistar strain male rats and 6 samples were taken. 6 rats were given cassava leaf extract of a single dose of 600mg / head per oral. 6 rats were fed into the metabolism cage each of which contained one mouse. Urine samples were measured at each time series of 6 hours, 12 hours, 24 hours, and 48 hours resulting in 24 urine samples. Urine was analyzed using HPLC Nova-Pak C18 Column (4.6 x 250 mm) at a wavelength of 347 nm. The results of the research using the standard curve equation $y = 53243x - 143400$ showed flavonoids levels of cassava leaf extract at 6 hours, 12 hours, 24 hours and 48 hours measurements of 0.077 mg / ml, 0.113 mg / ml, 0.0145 mg / ml, and 0.185mg / ml. Flavonoid excretion rate of cassava leaf extract was calculated using formula (Du / dt) , show the result within 48 hours of flavonoid excretion rate of cassava leaf extract of 0.041mg / hr. Conclusions of this study flavonoids extracts of cassava leaves are excreted more than 48 hours. Based on the rate of flavonoid excretion of cassava leaf extract urine data showed flavonoid excretion of cassava leaf extract through slow urine.

Keywords: cassava leaves, excretion, flavonoid, urine

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	ii
PENGESAHAN	iii
MOTTO	iv
PERSEMBAHAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Penegasan Istilah	4
1. <i>Manihot esculenta</i> Crantz	4
2. Profil Flavonoid	5
3. Ekstrak Daun Singkong	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Cara Pemberian Obat	6
B. Farmakokinetika	8
C. Absorpsi	8
D. Distribusi	10
E. Metabolisme	10
F. Ekskresi	11

G. Botani Tanaman	12
1. Taksonomi dan Morfologi Singkong	12
2. Fitokimia daun singkong (<i>Manihot esculenta</i> Crantz)	13
3. Daun Singkong sebagai Obat	13
H. Flavonoid	14
I. Kerangka Teori	16
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Waktu dan Tempat Penelitian	17
B. Populasi dan Sampel	17
C. Variabel yang diukur	17
D. Rancangan Penelitian	17
E. Alat dan Bahan	18
F. Prosedur Penelitian	19
1. Persiapan Penelitian	19
2. Pembuatan Ekstrak Daun Singkong	20
3. Hewan Coba	20
4. Pembuatan Larutan Standar	20
5. Alur Penelitian	21
6. Uji Flavonoid dalam Urin Tikus Menggunakan HPLC	22
G. Analisis Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	23
1. Penentuan Kurva Standar	23
2. Kadar Flavonoid dalam Urin Tikus	24
3. Laju Ekskresi Flavonoid Ekstrak Daun Singkong	25
B. Pembahasan	27
1. Kadar Flavonoid dalam Urin Tikus	27
2. Laju Ekskresi Ekstrak Daun Singkong	30
BAB V PENUTUP	
A. Simpulan	34
B. Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme obat di dalam tubuh	6
2. Hubungan dinamik obat, produk obat, dan efek farmakologi	8
3. Struktur umum flavonoid kerangka C ₆ -C ₃ -C ₆	15
4. Kerangka teori tentang flavonoid ekstrak daun singkong (<i>Manihot esculenta</i> Crantz.) dalam urin tikus	16
5. Desain <i>time series</i> pengukuran flavonoid ekstrak daun singkong (<i>Manihot esculenta</i> Crantz.) pada urin tikus	18
6. Alur penelitian profil flavonoid dalam urin tikus setelah pemberian per oral ekstrak daun singkong	21
7. Kurva standar flavonoid ekstrak daun singkong (<i>Manihot esculenta</i> Crantz.)	24
8. Grafik kadar flavonoid dalam urin tikus setelah pemberian per oral ekstrak daun singkong	25
9. Grafik laju ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong pada urin tikus	26

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Data analisis HPLC larutan standar flavonoid	23
2. Rerata kadar flavonoid ekstrak daun singkong dalam urin tikus	24
3. Analisis ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong dalam urin tikus	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Volume urin tikus	40
2. Analisis kadar flavonoid dalam urin tikus setelah pemberian per oral ekstrak daun singkong	41
3. Grafik HPLC urin waktu pengukuran 6 jam	42
4. Grafik HPLC urin waktu pengukuran 12 jam	44
5. Grafik HPLC urin waktu pengukuran 24 jam	46
6. Grafik HPLC urin waktu pengukuran 48 jam	48
7. SK Dosen pembimbing	50
8. Surat ijin penelitian laboratorium Biologi UNNES	51
9. Surat ijin penelitian laboratorium UNIKA Soegijapranata	52
10. Dokumentasi penelitian	53

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pengembangan obat baru dengan memanfaatkan potensi tumbuhan sebagai bahan obat banyak dilakukan. Sampurno (2007) menyatakan bahwa obat dengan bahan dasar tumbuhan memiliki efek samping yang lebih kecil dibanding obat-obatan sintesis sehingga penggunaan obat-obatan tradisional semakin meningkat. Wilayah Indonesia terdapat sekitar 30.000 jenis tumbuhan dan 7.000 di antaranya ditengarai memiliki khasiat sebagai obat. Tumbuhan dapat dikatakan sebagai tumbuhan obat adalah tumbuhan yang dapat menghilangkan rasa sakit, meningkatkan daya tahan tubuh, membunuh bibit penyakit, dan memperbaiki organ yang rusak seperti ginjal, jantung dan paru-paru serta dapat menghambat pertumbuhan sel-sel yang tidak normal seperti tumor dan kanker (Darsini, 2013).

Bedasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Tahun 2015 No 16 Tentang Tata Laksana dan Penilaian Obat Pengembangan Baru Pasal 1 menyebutkan bahwa uji klinik bahan obat perlu dilakukan untuk mengetahui nasib bahan obat didalam tubuh agar tidak menimbulkan efek samping. Senyawa bahan alam yang terdapat dalam tumbuhan dan umum dimanfaatkan sebagai bahan obat adalah senyawa metabolit sekunder salah satunya flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu senyawa fenolik yang umumnya terkandung di tumbuhan (Redha, 2010). Tumbuhan yang mengandung fenol dan flavonoid dapat memiliki aktivitas antioksidan untuk menangkal radikal bebas (Latifah, 2015). Flavonoid memiliki banyak manfaat, pada penelitian yang dilakukan oleh Nisa *et al.* (2013) melaporkan bahwa flavonoid dan saponin memiliki aktivitas antimikroba dan antivirus. Salah satu tumbuhan yang mengandung senyawa flavonoid adalah daun singkong.

Di Indonesia daun singkong umumnya dikonsumsi sebagai sayur dan diolah menjadi makanan tradisional. Kandungan flavonoid dan saponin yang tinggi pada

daun singkong berperan sebagai antiinflamasi dan antibakteri, kedua kandungan tersebut berperan untuk menghambat siklus *siklooksigenase* dan *lipoksigenase* (Rosiana *et al*, 2013). Daun singkong mengandung beberapa senyawa seperti protein, beberapa mineral, vitamin B1, vitamin B2, vitamin C dan karoten (Fasuyi, 2005). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rosiana *et al*. (2013) mengenai efek ekstrak daun singkong terhadap regenerasi epitel lesi traumatik pada mencit bahwa ekstrak daun singkong terbukti dapat meningkatkan ketebalan epitel pada perlakuan hari ke tujuh. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mutia *et al*. (2017) pada pengujian aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun singkong terhadap bakteri *Eschericia coli* dan *Staphylococcus aureus* secara *in vitro* diketahui bahwa adanya aktivitas antibakteri hal ini dibuktikan dengan semakin besar konsentrasi ekstrak uji maka semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk, sehingga dalam penelitian ini konsentrasi ekstrak uji berbanding lurus dengan efek aktivitas antibakteri.

Obat dapat masuk ke dalam tubuh melalui oral, suntik, inhalasi, atau melalui kulit. Rute pemberian obat secara oral umum dilakukan sebagian besar obat dikemas dalam bentuk kapsul, tablet, dan sirup. Rute pemberian obat secara oral merupakan salah satu jenis golongan pemberian ekstravaskuler (Nasution, 2015). Pada pemberian ekstravaskuler obat akan menembus ke dinding saluran pencernaan akan melewati hepar sebelum masuk dalam peredaran darah dan di ekskresi. Obat yang dikonsumsi dan masuk ke dalam tubuh sebelum mengalami ekskresi, akan mengalami metabolisme. Metabolisme obat terjadi terutama pada organ hati tetapi terjadi juga pada organ lain seperti usus, ginjal, paru-paru, limpa, otot, kulit, dan darah. Metabolisme obat merupakan proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim pada proses ini molekul obat diubah menjadi lebih polar sehingga lebih larut dalam air dan tidak mudah larut dalam lemak (Fahrurozi, 2014). Hal ini akan memudahkan obat untuk di ekskresi melalui ginjal. Ekskresi melalui ginjal terdapat tiga tahap, yaitu filtrasi di glomerulus, sekresi di tubulus proksimal, reabsorpsi di sepanjang tubulus, dan dikeluarkan dalam bentuk urin.

Menurut Batubara *et al.* (2007) obat yang tidak terikat dengan protein disebut juga obat bebas di dalam darah akan mengalami filtrasi di glomerulus dan masuk ke tubulus, filtrasi glomerulus menghasilkan ultrafiltrat yaitu filtrate tanpa protein plasma. Kecepatan filtrasi glomerulus dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel dan jumlah pori glomerulus. Obat akan masuk ke tubulus melalui sekresi tubulus proksimal, sekresi ini merupakan transport aktif melalui transporter membran P-glikoprotein (P-gp) dan MRP (*Multidrug Resistance Protein*) yang terdapat di membrane epitel, obat yang sampai di tubulus akan mengalami reabsorpsi di sepanjang tubulus dan menjadi obat yang mudah larut dengan lemak (Setiawati *et al.*, 2007).

Flavonoid yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses yang sama dengan obat. Daun singkong merupakan sumber flavonoid Rutin (Intarakasem *et al.*, 2015). Rutin merupakan glikosida yang terbentuk dari ikatan Kuersetin dengan disakarida terdiri dari glukosa dan shamnosa (Sukrasno *et al.*, 2007). Rutin termasuk dalam glikosida flavonoid yang bersifat polar sehingga dapat larut dengan pelarut polar seperti air, metanol dan etanol. Rutin dihidrolisis oleh enzim *Lactase Phloridzin Hidrolase* (LPH) menjadi *isoquercetin* (quercetin 3-glukosida) di dalam usus halus. *Isoquercetin* diangkut oleh enzim ke usus besar dan diserap (Hollman, 2004). Flavonoid masuk ke vena porta mengalami metabolisme diubah menjadi bentuk *O-methylated, sulphates, dan glucuronides* (Su *et al.*, 2014). Kuersetin yang diserap diekskresikan ke empedu dan urin sebagai konjugat *glucuronide* dan *sulfate* dalam 48 jam (Shimoi *et al.*, 2003). Flavonoid dan zat-zat lain akan menuju ginjal dan diekskresikan dalam bentuk urin.

Penelitian mengenai daun singkong umumnya mengkaji mengenai potensi daun singkong sebagai obat dan tidak menjelaskan secara rinci ekskresi ekstrak daun singkong. Berdasarkan uraian latar belakang di atas sangat penting dilakukan penelitian mengenai kecepatan ekskresi pemberian ekstrak daun singkong per oral untuk mengetahui kadar flavonoid pada urin dan menganalisis kecepatan ekskresi flavonoid berkaitan dengan keefektivitas dan keamanan ekstrak daun singkong sebagai bahan obat. Penelitian ini menggunakan metode *High Performance Liquid*

Chomatography (HPLC) untuk menganalisis kandungan flavonoid dalam urin tikus. Metode *High Perfomance Liquid Chomatography* (HPLC) memiliki keunggulan dibandingkan dengan metode yang lain karena pemisahan yang lebih baik dalam waktu proses yang relatif singkat, mempunyai ketepatan dan ketelitian yang relatif tinggi, dapat dilakukan pada suhu kamar, serta kolom dapat digunakan berkali-kali (Sihabuddin *et al.*, 2011).

B. Rumusan Masalah

Rumusan Masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

Bagaimana profil flavonoid pada urin tikus setelah pemberian per oral ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Mengetahui kadar flavonoid dalam urin tikus secara serial dan laju ekskresi flavonoid setelah pemberian per oral ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz).

D. Penegasan Istilah

1. *Manihot esculenta* Crantz

Manihot esculenta Crantz atau *Manihot utilissima* di Indonesia memiliki sebutan singkong atau ketela pohon merupakan tanaman yang umum digunakan sebagai bahan olahan makanan. Bagian-bagian tanaman singkong yang banyak dimanfaatkan adalah umbi dan daun. Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) merupakan tanaman berkayu yang dapat tumbuh setinggi 1-4 m dengan kulit luarnya halus berwarna coklat muda sampai kekuningan, tulang daun berwarna hijau sampai merah (Bahekar dan Kale, 2013). Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Desa Lerep, Ungaran, Semarang.

2. Profil Flavonoid

Profil flavonoid pada penelitian ini ditunjukkan dengan adanya flavonoid pada urin tampung 6 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam dan menghitung laju ekskresi flavonoid. Senyawa flavonoid merupakan kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru serta sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Penelitian ini menggunakan Rutin sebagai larutan standar, Rutin merupakan jenis flavonoid yang terkandung dalam daun singkong. Pengukuran kadar flavonoid menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), profil kadar flavonoid hasil HPLC sebagai informasi mengenai kecepatan ekskresi.

3. Ekstrak Daun Singkong

Proses ekstraksi daun singkong dilakukan di Laboratorium Biokimia Universitas Negeri Semarang. Ekstrak daun singkong yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan aquades sebagai pelarut.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Manfaat Teoritis

- a. Memperoleh informasi mengenai kadar flavonoid dan laju ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz) dalam urin tikus setelah pemberian per oral

2. Manfaat Praktis

- a. Sebagai dasar menentukan frekuensi pemberian ekstrak daun singkong.
- b. Memperkirakan lama efek terapis ekstrak daun singkong didalam tubuh.

BAB II

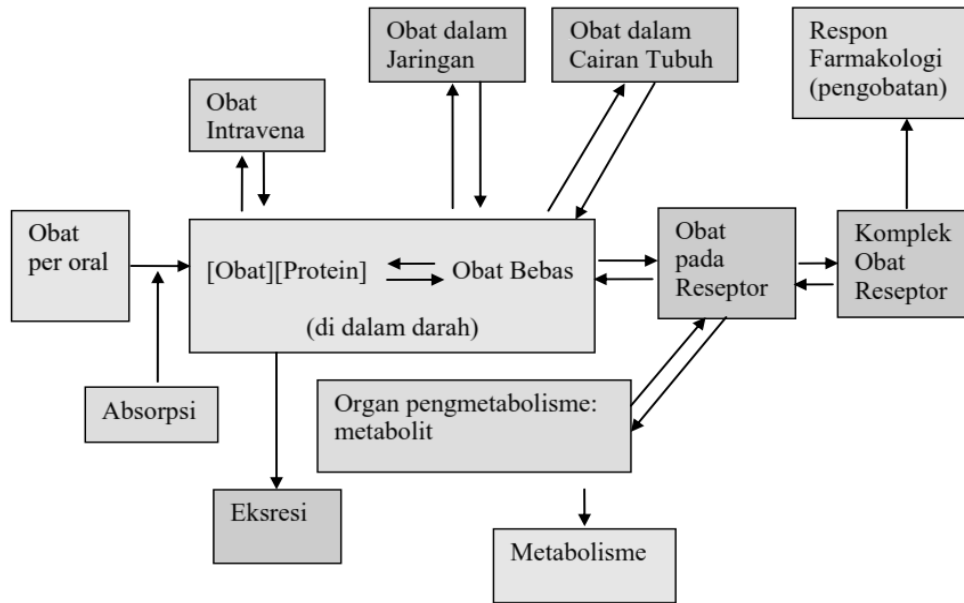
TINJAUAN PUSTAKA

A. Cara Pemberian Obat

Cara pemberian obat merupakan cara yang dilakukan untuk memasukan obat ke dalam tubuh. Cara pemberian obat dipengaruhi oleh sifat obat, tujuan terapi, kecepatan absorpsi, kondisi pasien, dan efek samping (Nasif *et al.*, 2013). Menurut Nasution (2015) pemberian obat dibedakan menjadi dua cara yaitu pemberian intravaskular yaitu dengan memasukan obat ke dalam pembuluh darah vena atau arteri dan pemberian secara ekstrasvaskular seperti cara pemberian obat secara per oral. Beberapa jenis rute pemberian obat sebagai berikut:

1. Oral

Pemberian obat melalui mulut merupakan cara paling umum digunakan dalam memberikan obat, karena lebih praktis, mudah dan aman. Pemberian obat secara oral tidak dapat digunakan pada semua obat contohnya pada obat yang sukar diabsorpsi melalui saluran cerna atau iritasi mukosa lambung (Mutschler, 1999).



Gambar 1. Mekanisme obat di dalam tubuh (Nasution, 2015)

Bedasarkan skema diatas diketahui bahwa obat yang diberikan secara intravena akan langsung memasuki sirkulasi sistemik dan tidak mengalami peristiwa absorpsi, sedangkan pemberian obat secara per oral akan mengalami absorpsi.

2. Sublingual

Pemberian obat secara sublingual dengan cara mengunyah halus dan meletakkan dibawah lidah. Keuntungan dari sublingual ialah obat yang dikonsumsi akan masuk langsung ke sistem sirkulasi dan tidak melewati hati terlebih dahulu (Tjay dan Rahardja, 2002). Pemberian obat secara sublingual umumnya diberikan pada jenis obat yang bersifat lipofil. Kekurangan dalam pemberian obat secara sublingual adalah dapat merangsang mukosa mulut dan kurang praktis jika digunakan secara terus-menerus.

3. Injeksi

Pemberian obat secara parenteral umum digunakan apabila menginginkan efek yang cepat, kuat, lengkap, atau untuk obat yang merangsang jaringan tertentu (Tjay dan Rahardja, 2002). Pemberian obat secara parenteral dilakukan pada keadaan darurat dan pada pembiusan intravena (Mutschler, 1999). Kekurangan pemberian obat secara injeksi tidak dapat digunakan sendiri oleh pasien, harus steril, mahal, dan mengakibatkan nyeri. Beberapa macam pemberian obat secara injeksi antara lain: subkutan (hipodermal), intrakutan (didalam kulit), intramuskuler (didalam otot), intravena (dalam pembuluh darah), intraarteri (dalam pembuluh nadi), dan intralumbal (antara ruas tulang belakang pinggang) (Tjay dan Rahardja, 2002).

4. Implantasi subkutan

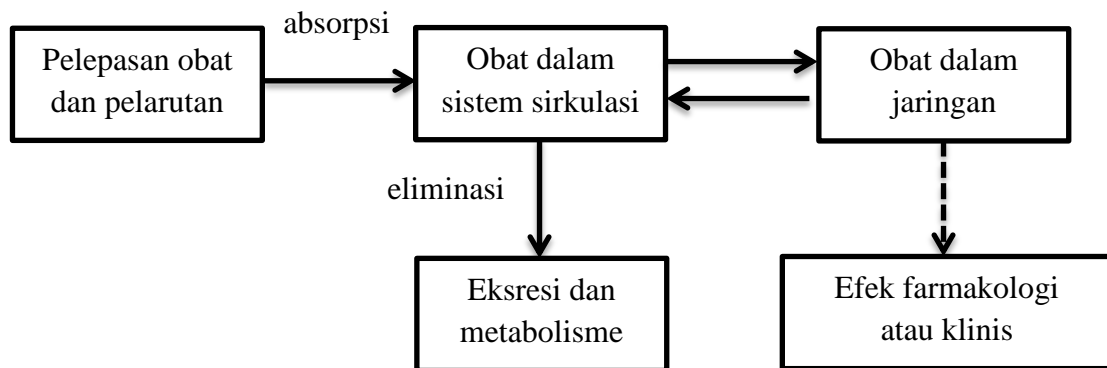
Pemberian obat secara implantasi subkutan dengan memasukan obat dalam bentuk tablet menggunakan alat khusus yang disebut *trocar*. Obat yang diberikan merupakan obat yang memiliki efek sistemis lama misal pada hormon kelamin (estradiol dan testosteron) (Tjay dan Rahardja, 2002).

5. Rektal

Pemberian obat secara rektal dilakukan dengan cara memasukan obat melalui *rectum* (dubur). Pemberian obat secara rektal umumnya untuk obat yang merangsang atau diuraikan oleh asam lambung dalam bentuk cair. Pemberian obat secara rektal diberikan kepada pasien yang mengalami muntah-muntah dan migrain (Tjay dan Rahardja, 2002).

B. Farmakokinetika

Farmakokinetika berasal dari perkataan *pharmacon* (obat) dan *kinetics* (sesuatu yang berubah dengan pertambahan waktu). Menurut Nasution (2015) farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari perubahan-perubahan jumlah obat di dalam tubuh dengan bertambahnya waktu, konsep farmakokinetika juga penting diaplikasikan dalam rangka pengembangan obat baru. Farmakokinetika merupakan proses yang terjadi pada obat di dalam tubuh manusia seperti perubahan bentuk obat dan metabolisme. Farmakokinetika meliputi proses kinetika absorpsi obat, distribusi dan eliminasi yaitu ekskresi dan metabolisme obat.



Gambar 2. Hubungan dinamik obat, produk obat, dan efek farmakologi (Shargel dan Andrew, 1988).

Pada fase farmakokinetik terdapat dua proses yaitu proses invasi dan evasi (eliminasi). Invasi merupakan proses-proses pengambilan obat dari tubuh meliputi absorpsi dan distribusi, sedangkan proses evasi merupakan penurunan konsentrasi

obat dari dalam tubuh meliputi biotransformasi dan ekskresi (Mutschler, 1999). Menurut Shargel dan Andrew (1988) menyatakan bahwa dua produk obat yang berbeda dengan dosis yang sama dapat menghasilkan bioavailabilitas yang berbeda. Perbedaan bioavailabilitas dapat diamati dengan mengukur kadar obat dalam plasma dan urin. Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) merupakan kecepatan dan jumlah obat yang mencapai sistem sirkulasi (Nugraheni, 2006). Parameter farmakokinetik yang digunakan untuk menggambarkan model farmakokinetika suatu obat bergantung dari kerumitan proses dan rute pemberian obat (Shargel dan Andrew, 1988).

C. Absorpsi

Menurut Zulkarnain *et al*, (2008) proses absorpsi suatu obat didefinisikan sebagai proses perpindahan obat dari tempat pemberiannya menuju aliran darah maupun ke dalam sistem limfatik. Absorpsi *in situ* melalui usus halus didasarkan atas penentuan kecepatan hilangnya obat dari lumen usus halus. Metode ini digunakan untuk mempelajari berbagai faktor yang berpengaruh terhadap permeabilitas dinding usus.

Obat atau bahan obat yang di berikan dengan cara per oral absorpsi terjadi di saluran pencernaan masuk ke sistem sirkulasi yang selanjutnya akan di distribusikan ke organ-organ lainnya. Kecepatan absorpsi obat atau bahan obat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti sifat fisika kimia obat, membran, faktor-faktor fisiologi seperti pH lambung dan usus, waktu pengosongan lambung serta sirkulasi darah dalam tubuh. Beberapa obat mudah melewati membran, namun absorpsi kecil karena sifatnya tidak stabil di dalam cairan pencernaan ataupun dimetabolisme oleh mikroflora usus, enzim epitel serta hati (Nasution, 2015).

Mekanisme absorpsi terjadi penetrasi senyawa melalui membran melalui beberapa proses antara lain: difusi (pasif murni), difusi terfasilitasi (melalui pembawa), transport aktif, pinositosis, fagositosis dan persorpsi (Mutschler, 1999). Difusi pasif terjadi sesuai dengan hukum Fick yaitu transport senyawa berbanding langsung dengan gradien konsentrasi, luas permukaan membran, koefisien distribusi, dan koefisien distribusi berbanding terbalik dengan tebal membran. Melalui matrik lipid terjadi difusi penyerapan senyawa ke dalam organisme (Mutschler, 1999).

Difusi terfasilitasi berkaitan dengan *carrier* atau pembawa yang dapat berupa protein membran khusus yang bergerak bebas didalam membran.

Transpor aktif senyawa akan ditranspor dengan cara melawan gradient konsentrasi yang berarti melewati membran, energi untuk transpor melawan gradient konsentrasi diperoleh dari ion natrium melalui penguraian ATP (Mutschler, 1999). Proses pinositosis sebagian kecil cairan diserap dari saluran cerna dan pada fagositosis partikel zat dari saluran cerna akan masuk ke dalam membran terjadi internalisasi vesicular. Pada persopsi merupakan proses absorpsi bagian-bagian padat melalui membran cerna yang mencapai tubuh secara intraseluler.

D. Distribusi

Proses distribusi obat atau bahan obat terjadi melalui sistem sirkulasi, obat akan di distribusikan ke seluruh tubuh. Proses awal obat atau bahan obat akan masuk ke dalam darah menuju jaringan atau organ yang mempunyai perfusi tinggi dengan darah seperti hati, ginjal, jantung, paru-paru sehingga terjadi kesetimbangan dengan sirkulasi sistemik. Obat selanjutnya di distribusikan ke jaringan lemak, tulang, otot kulit, jaringan ikat yang memiliki perfusi rendah. Karakteristik obat, karakteristik jaringan, aliran darah, dan ikatan obat dengan protein merupakan faktor yang mempengaruhi distribusi obat (Sinaga, 2010). Ikatan protein dapat terlibat ikatan ion, ikatan jembatan hidrogen, ikatan dipol-dipol dan interaksi hidrofob. Ikatan protein akan mempengaruhi kerja obat, lama obat bekerja dan eliminasi obat hal ini berkaitan dengan bagian obat yang terikat dengan protein tidak mengalami difusi (Mutschler, 1999).

E. Metabolisme

Metabolisme obat merupakan proses untuk mengubah obat menjadi bentuk yang lebih polar sehingga mudah dieksresi (Nasution, 2015). Proses metabolisme obat atau bahan obat dapat berlangsung secara oksidasi, reduksi, hidrolisis, konjugasi, hidrasi, dan kondensasi terutama berlangsung di hati yaitu di *Endoplasmic reticulum*. Metabolisme dapat berlangsung pada organ lainnya seperti ginjal, membran saluran

pencernaan, sirkulasi darah dan kulit. Obat yang telah diabsorpsi di usus masuk ke sistem sirkulasi diangkut melalui sistem pembuluh porta (*vena portae*), yang merupakan suplai darah utama dari daerah lambung usus ke hati.

Reaksi fase I mengubah molekul obat atau bahan melalui proses oksidasi, reduksi atau hidrolisis. Reaksi oksidasi pada biotransformasi melibatkan oksidase, monooksigenase, dan dioksigenase. Oksidasi terjadi dengan menarik atom hidrogen atau elektron, monooksigenase satu atom oksigen dari molekul oksigen diikat dan satu atom oksigen lainnya diubah menjadi air, dan pada dioksigenase memasukan dua atom dari satu molekul oksigen pada xenobiotika. Pada monooksigenase (mikrosom) mengandung sitokrom P-450 dan sitokrom P-488 kedua sitokrom tersebut berkaitan dengan proses absorpsi yang kuat terjadi pada panjang gelombang 450nm dan 488nm setelah reduksi dengan natriumditionit dan penyetimbang CO₂. Tahap reduksi tidak berperan banyak pada biotransformasi senyawa karbonil dapat direduksi menjadi alkohol oleh alkoholdehidrogenase atau aldo-ketoreduktase sitoplasma (Mutschler, 1999).

Reaksi fase II terjadi reaksi konjugasi melibatkan *transferase* yang spesifik. Reaksi antara senyawa yang memiliki gugus hidroksil alkohol atau fenol, gugus amino, gugus sulfhidril dan sebagian juga gugus karboksil dengan energi dalam tubuh serta reaksi penggabungan antara senyawa asing yang telah diaktivasi dengan senyawa didalam tubuh.

F. Ekskresi

Zat-zat dalam bentuk ion akan diekskresikan dengan mudah melalui urin dan zat-zat lipofil serta zat-zat yang tak terionisasi akan diekskresikan lebih lambat sehingga pada proses biotransformasi untuk meningkatkan sifat hidrofilnya dimasukkan gugus –OH dan atau –COOH pada molekul zat tersebut. Pengeluaran obat atau bahan obat yang masuk kedalam tubuh diekskresikan melalui urin, umumnya yang dikeluarkan melalui urin adalah metabolit. Obat atau bahan obat dapat diekskresi melalui kulit dikeluarkan bersama keringat, paru-paru dikeluarkan melalui pernapasan hal ini

terjadi pada zat-zat yang mudah menguap seperti alkohol, dan melalui empedu yang dikeluarkan oleh hati (Tjay dan Rahardja, 2002).

Mekanisme ekskresi obat pada ginjal melalui transpor pasif dan transpor aktif. Transpor pasif terjadi pada proses filtrasi di glomeruli obat dan metabolitnya yang larut dalam plasma akan melewati dinding glomeruli secara pasif dengan ultrafiltrat. Filtrat akan dipekatkan dalam tubuli dan zat-zat lipofil akan berdifusi kembali secara pasif melalui membrane sel ke dalam darah sehingga tidak mengalami ekskresi, kemudian zat-zat hidrofil akan diekskresi melalui urin. Proses transpor aktif tubuli mensekresikan secara aktif zat-zat tertentu misalnya ion asam organik seperti vitamin C, penisilin, asan salisilat, dan probenesid dengan bantuan enzim pengangkut (Tjay dan Rahardja, 2002).

G. Botani Tanaman

1. Taksonomi dan Morfologi Singkong

Berdasarkan sistematika taksonomi tumbuhan, tanaman singkong di deskripsikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
Divisio : Spermatophyta
Subdivisio : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Euphorbiales
Famili : Euphorbiaceae
Genus : Manihot
Species : *Manihot esculenta* Crantz atau *Manihot utilissima* Phohl.

Tanaman singkong memiliki batang yang lunak atau mudah patah dengan bentuk batang yang bulat. Batang singkong umumnya memiliki tinggi 1-5 meter, warnanya merah kecoklatan sampai hijau. Batang daun berbuku-buku, setiap buku batang terdapat tunas. Daun singkong dengan tangkai panjang memiliki 3-7 lembaran daun dengan bentuk seperti telapak tangan atau menjari. Tanaman singkong dapat menghasilkan 5-20 umbi akar. Tanaman singkong paling cocok ditanam pada tanah

yang remah, gembur, dan tidak terlalu liat. Struktur tanah yang remah mempunyai unsur hara yang baik dengan derajat keasaman tanah sekitar 4,5-8 (Mulyanto, 2013).

2. Fitokimia daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)

Tanaman singkong merupakan salah satu tanaman yang dimanfaatkan sebagai makanan pokok pengganti beras. Di Indonesia tanaman singkong banyak dimanfaatkan bagian daun dan umbi untuk dikonsumsi. Daun singkong mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, antrakuinon, phlobatinnin, saponin, protein, vitamin A, C dan E serta mineral, yaitu kalsium, magnesium, fosfor, Ion besi, natrium, dan klorida (Bahekar dan Kale, 2013).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nugrahaningsih *et al.* (2017) kandungan mineral dan elektrolit daun singkong antara lain: Na (14.75), K (1112), Fe (63.37), Zn (40.24), Al (46.67), Rb (16.87), Ba (16.25) and Cu (8.38). Daun singkong mentah mengandung antinutrien, seperti tanin, oksalat, fitase (enzim pemecah asam pitat), dan aktivitas inhibitor tripsin, tingginya kandungan antinutrien pada daun singkong mentah mengakibatkan daun singkong tidak aman untuk dikonsumsi manusia, kecuali setelah diolah (Loto *et al.*, 2014).

3. Daun Singkong sebagai Obat

Penelitian mengenai tanaman singkong banyak dilakukan khususnya penelitian yang memanfaatkan daun singkong sebagai tanaman obat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bokanisereme dan Yusuf (2013) menggunakan ekstrak etanol daun singkong menyatakan bahwa ekstrak daun singkong mengandung karotenoid, flavonoid, tanin dan terpenoid yang berperan sebagai antialergi dan antiinflamasi dengan menekan siklooksigenase dan aktivitas lipooksigenase, peroksidasi lipid, permeabilitas kapiler dan agregasi platelet.

Penyakit periodontal umum menyerang masyarakat, penyakit ini dapat menyerang anak-anak dan orang dewasa, penyakit ini menyebabkan radang pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella*

intermedia, dan *Bacteriodes forsythu*. Enzim siklooksigenase (COX) dapat mengurangi peradangan periodontal dengan mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin masyarakat mempercayai bahwa daun singkong dapat menurunkan sel radang tetapi menghambat ekspresi enzim (COX). Penelitian yang dilakukan oleh Meilawaty (2010) menyatakan bahwa daun singkong tidak menghambat ekspresi enzim COX-2 pada monosit yang dipapar LPS *E. coli* hal ini dibuktikan dengan ekspresi COX-2 pada kelompok yang diberi ekstrak daun singkong lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan kelompok yang diinduksi LPS *E. coli*.

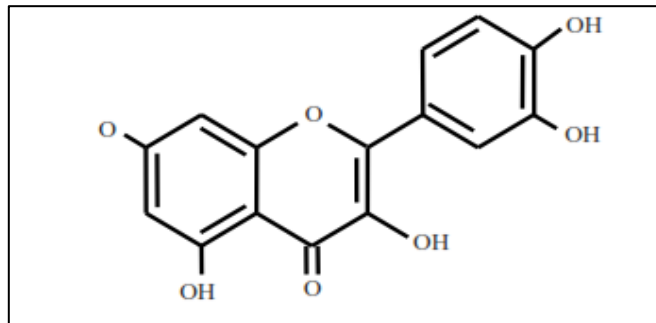
Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nisa *et al.* (2013) menggunakan tikus sebagai hewan uji bahwa ekstrak daun singkong memiliki efek anti inflamasi mirip dengan aspirin tetapi tidak mempercepat penyembuhan luka, kandungan flavonoid, triterpenoid, tannin, vitamin C dan saponin yang terdapat pada daun singkong dapat memperbaiki jaringan ikat pada hari ke 7 setelah perlakuan luka tidak meninggalkan efek defek berupa cekungan.

H. Flavonoid

Flavonoid merupakan metabolit sekunder terbesar yang banyak terkandung dalam tumbuhan dengan lebih dari 10.000 struktur. Menurut Mukhriani *et al.* (2015) keberadaan flavonoid pada daun dipengaruhi oleh fotosintesis sehingga pada daun muda tidak terdapat banyak flavonoid. Flavonoid di tumbuhan tingkat tinggi memiliki fungsi sebagai antioksidan (Agati *et al.*, 2012). Flavonoid merupakan senyawa polifenol. Senyawa ini merupakan turunan dari 2- fenil kromon atau 2-fenil benzopiron (Sari dan Cikta, 2016).

Flavonoid meningkatkan ketahanan fisiologi tanaman untuk melindungi dari mikroorganisme patogen dan radiasi sinar ultraviolet, flavonoid juga terlibat dalam pigmentasi untuk bunga, buah dan benih untuk menarik penyerbuk dan penyebar biji, morfogenesis, dan penentuan jenis kelamin (Gupta *et al.*, 2014). Flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa fenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆. Flavonoid dibagi menjadi 3 jenis utama, flavonoid, isoflavonoid, dan neoflavonoid

penggolangan ini berdasarkan pada posisi ikatan dari cincin aromatik benzena pada rantai penghubung tersebut.



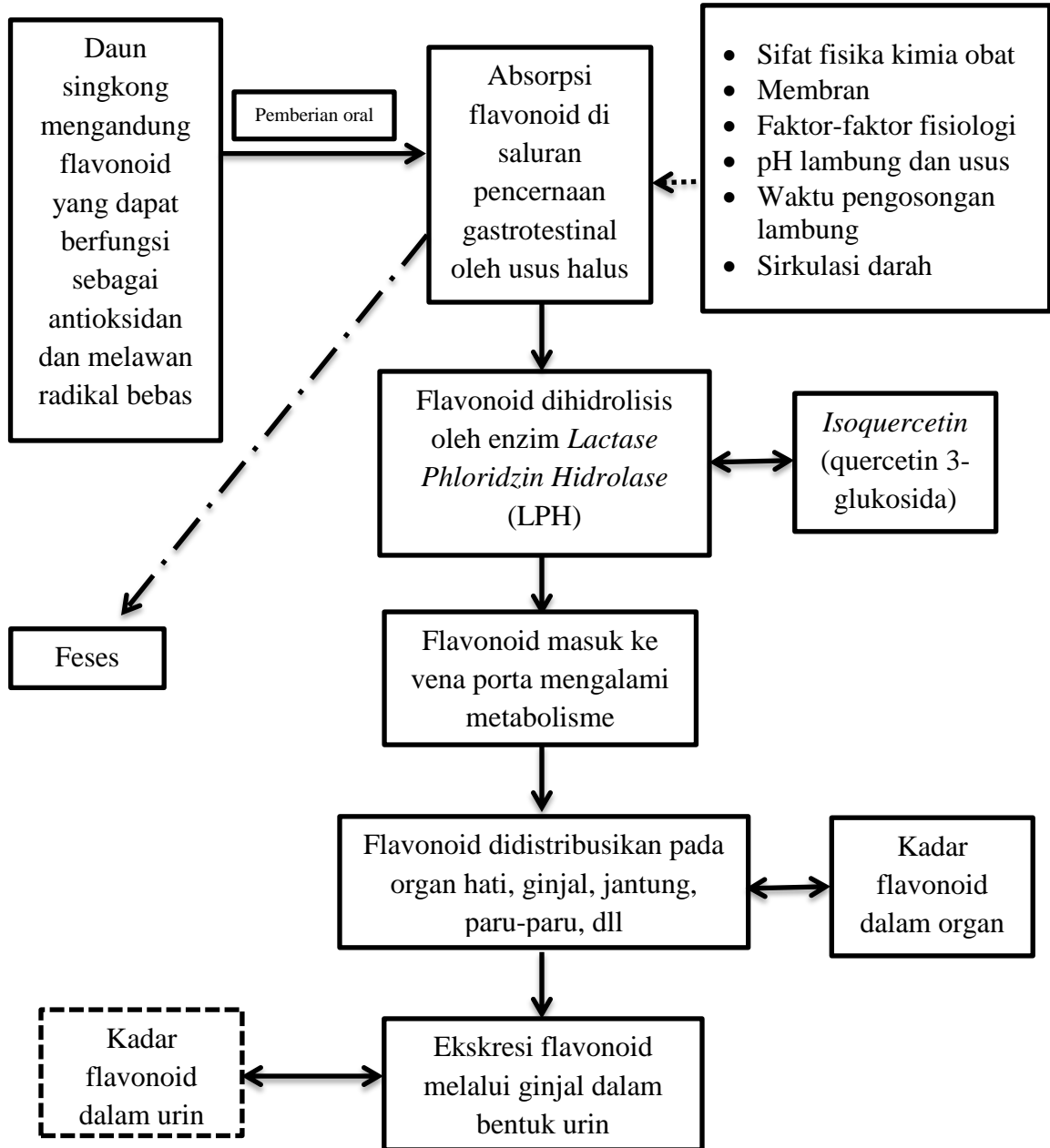
Gambar 3. Struktur umum flavonoid kerangka C₆-C₃-C₆ (Redha, 2012)

Jenis flavonoid terbesar yang terkandung pada daun singkong yaitu senyawa Rutin (quercetin 3-O rutinoside) merupakan senyawa flavonol glikosida yang terdiri dari kuersetin flavonol dan utinose disakarida, nama Rutin berasal dari nama *Ruta graveolens* yang merupakan tanaman yang juga mengandung Rutin. Flavonoid Rutin memiliki kemampuan untuk meningkatkan intraseluler kadar asam askorbat, menurunkan permeabilitas kapiler dan kerapuhan, pengoksidasi oksidan, dan radikal bebas, menghambat penghancuran tulang serta menurunkan risikonya penyakit jantung (Gupta *et al.*, 2014). Kuersetin (5,7,3, 4'-hydroxyflavanol) merupakan flavonoid yang paling banyak di tumbuhan, senyawa ini mampu melindungi tubuh dari beberapa penyakit degeneratif (Alrawaiq dan Abdullah, 2014).

Flavonoid ada yang dapat diserap oleh usus kecil dan ada yang tidak serta dikeluarkan bersama dengan empedu menuju usus. Proses absorpsi flavonoid yang masuk kedalam tubuh manusia atau hewan akan diserap oleh saluran gastrointestinal dan akan diekskresikan seperti metabolitnya dalam bentuk feses dan urin (Cook and Samman, 1996). Metabolisme flavonoid mengalami dua bagian proses, bagian pertama terjadi jaringan di usus kecil dan hati, dipengaruhi juga oleh enzim biotransformasi yang bereaksi dengan flavonoid dan metabolit usus, dalam ginjal juga terdapat enzim yang mampu mengubah flavonoid (Hollman, 2004).

I. Kerangka Teori

Bedasarkan uraian tinjauan pustaka yang berkaitan dengan penelitian dan dibuat ringkasan dalam bentuk peta konsep sebagai berikut:



Gambar 4. Kerangka teori tentang flavonoid ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dalam urin tikus

BAB V

PENUTUP

A. Simpulan

Profil kadar dan laju flavonoid ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dalam urin tikus setelah pemberian per oral pada waktu pengukuran 6 jam, 12 jam, 24 jam, dan 24 jam masing-masing sebesar 0.077 mg/ml, 0.113 mg/ml, 0.145 mg/ml, dan 0.185mg/ml dan laju ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) rentang waktu 48 jam adalah 0.041 mg/jam.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar flavonoid ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dalam feses dan empedu untuk melengkapi data ekskresi flavonoid ekstrak daun singkong dalam urin tikus.
2. Penelitian dilakukan dengan rentang waktu 48 jam masih menunjukkan kadar flavonoid ekstra daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) yang tinggi di dalam urin sehingga perlu waktu yang lebih panjang untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan ekstrak daun singkong untuk terekskresi seluruhnya dari dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Agati, G., Azzarello, E., Pollastri, S., dan Tattini, M. 2012. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Journal Plant Science* 196: 67-76.
- Aiache, J M., Devissaguet, J Ph. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Paris: Technique et Documentation.
- Al Dhabi, N A., Arasu, M V., Park, C H., dan Park, S U. 2015. An Up-To-Date Review of Rutin and its Biological and Pharmacological Activities. *EXCLI Journal* 14: 59-63.
- Alrawaiq, N S., dan Abdullah, A. 2014. A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. *International Journal of PharmTech Research Vol. 6 (3): 933-941*.
- Bahekar, S. dan Kale, R. 2013. Phytopharmacological Aspects of Manihot Esculenta Crantz (Cassava) a Review. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences Vol. 2 (1): 3-4*.
- Batubara, P L. 2008. *Farmakologi Dasar, edisi II*. Jakarta: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi.
- Bokanisereme, U F. dan Yusuf, P N O. 2013. Anti-Inflammatory, Analgesic and Anti-Pyretic Activity of Cassava Leaves Extract. *Asian Journal of Pharmaceutical Clinic Research Vol 6 (4): 89-92*.
- Cook, N C., dan Samman, S. 1996. Review: Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *Journal Nutritional Biochemistry* 7: 66-76.
- Darsini, N N. 2013. Analisis Keanekaragaman Jenis Tumbuhan Obat Tradisional Berkasiat Untuk Pengobatan Penyakit Saluran Kencing di Kecamatan Kintamani, Kabupaten Bangli Provinsi Bali. *Jurnal Bumi Lestari Vol. 13 (1): 159-165*.
- Fahrurrozi, I. 2014. Keanekaragaman Tumbuhan Obat di Taman Nasional Gunung Gede Pangrango dan di Hutan Terfragmentasi Kebun Raya Cibodas Serta Pemanfaatannya Oleh Masyarakat Lokal. [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.

- Fasuyi, A O. 2005. Nutrient Composition and Processing Effects on Cassava Leaf (*Manihot esculenta*, Crantz) Antinutrients. *Pakistan Journal of Nutrition Vol. 4 (1): 37-42.*
- Gupta, N., Chauhan, R S., dan Pradhan, J K. 2014. 5 Rutin: A bioactive flavonoid. *Handbook of Medicinal Plants and their Bioactive Compounds 37/661 (2): 51-57.*
- Hollman, P C H. 2004. Absorption, Bioavailability, and Metabolism of Flavonoids. *Pharmaceutical Biology Vol. 42: 74–83.*
- Intarakasem, P., Nualkaew, S., and Padumanonda, T. 2015. Validation of Rutin Analysis in Cassava (*Manihot esculenta*) Leaves Using TLC-densitometer. *The International Conference on Herbal and Traditional Medicine 160-166.*
- Kanimozhi, S. 2016. Oral Administration of a Flavonoid Quercetin in Rat Plasma on Bioavailability Study Analysis by HPLC. *JPS Life Science Archives (LSA), Vol. 2 (2): 508-513.*
- Latifah. 2015. Identifikasi Golongan Senyawa Flavonoid dan Uji Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Rimpang Kencur *Kaempferia galangal L.* dengan Metode DPPH (*1,1 Difenil-2-Pikrilhidrazil*). [Skripsi]. Malang: Kimia Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Loto, C A., Olofinjana, A., dan Loto, R T. 2014. Effect of *Manihot Esculenta C.* Leaf Extract Additive on the Zinc Electroplating on Mild Steel in Acid Chloride Solution. *International Journal of Electrochemical Science Vol. 9 : 3746 – 3759.*
- Meilawaty, Z. 2013. Efek Ekstrak Daun Singkong (*Manihot utilissima*) terhadap Ekspresi COX-2 pada Monosit yang Dipapar LPS *E. coli*. *Dental Jurnal Vol. 46 (4): 196-201.*
- Mukhriani, Nonci, F Y., dan Munawarah, S. 2015. Analisis Kadar Flavonoid Total Pada Ekstrak Daun sirsak (*Annona muricata L.*) dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar Vol. 3 (2): 37-42.*
- Mulyanto, Bagus Sri. 2013. Kajian Rekomendasi Pemupukan Berbagai Jenis Tanah Pada Tanaman Jagung, Padi dan Ketela Pohon di Kabupaten Wonogiri. [Skripsi]. Surakarta: Agroteknologi Fakultas Pertanian. Universitas Sebelas Maret.
- Mutia, C., Fitriyaningsih, S P., dan Choerina, R. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*) terhadap Bakteri

Escherichia coli dan *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Farmasi* Vol. 3 (1):14-19.

Mutschler, E. 1999. *Dinamika Obat Edisi V*. Bandung: ITB.

Nasif, H., Yuned, M., dan Muchtar, H. 2013. Kajian Penggunaan Obat Intravena Di Smf Penyakit Dalam RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol. 18 (1): 17-27.

Nasution, A. 2015. *Farmakokinetika Klinis*. Medan: USU Press.

Nisa, V M., Meilawaty, Z., dan Astuti, P. 2013. Efek Pemberian Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta*) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Gingiva Tikus (*Rattus norvegicus*). Jember: *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*. Universitas Negeri Jember.

Nugrahaningsih, W H., Lisdiana, Purwantoyo, E. 2017. Mineral and electrolyte analysis of *Manihot utilissima* and *Carica papaya* Leaves: a Prospect of Anti hypotension Agent. *International Conference on Herbal and Traditional Medicine 2017* : 121-126.

Nugraheni, D. 2006. Perbandingan Bioavailabilitas Alopurinol dalam Sediaan Generik dan Paten Secara In Vitro. *Artikel Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran*. Universitas Diponegoro.

Ou-yang, Zhen., Cao, Xu., Wei, Yuan., Qi Zhang, W W., Zhao, M., dan Duan, Jin-ao. 2013. Pharmacokinetic study of rutin and quercetin in rats after oral administration of total flavones of mulberry leaf extract. *Rev Bras Farmacogn* 23: 776-782.

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Tahun 2015 No 16 Tentang Tata Laksana Dan Penilaian Obat Pengembangan Pasal 1.

Redha, A. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *Jurnal Belian* Vol. 9 (2): 196 – 202.

Rosiana, D N., T, Iin E., dan Sulistyani, E. 2013. Efek Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta*) Terhadap Ketebalan Regenerasi Epitel Lesi Traumatik Pada Mencit BALB/C Jantan. Jember: *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*. Universitas Negeri Jember.

Sampurno. 2007. *Obat Herbal dalam Prespektif Medik dan Bisnis*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

- Sari, A M. dan Cikta, E V. 2016. Ekstraksi Flavonoid Dari Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dan Aplikasinya Pada Sabun Transparan. *Jurnal Konversi Vol. 5 (1): 17-23*.
- Setiawati, A., Suyatna, F D., dan Gan, S. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI.
- Setyawati, N F. 2015. *Dasar-dasar Farmakologi Keerawatan*. Yogyakarta: Binafsi Publisher.
- Shargel, L., dan Andrew, B.C.YU. 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Shimoi, K., Yoshizumi, K., Kido, T., Usui, Y., dan Yumoto, T. 2003. Absorption and Urinary Excretion of Quercetin, Rutin, and G-Rutin, a Water Soluble Flavonoid, in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry Vol. 51 (9): 2785-2789*.
- Sihabuddin, M., Maria, A., Flourisa, J S., Pramesti, B., Musta'ina, S., Radjaram, A., Aucky, H., dan Bambang, P E W. 2011. Pharmacokinetic Parameters Determination of Gendarusin a inn Men Subject Urine After Administration of Ethanol Extract of *Justicia Gendarussa* Burm. F. Leaf (Ethno Medicine Research). *Jurnal Medika Planta Vol. 1 (4): 59-68*.
- Sinaga, F A. 2010. Interaksi Farmakokinetika Pada Distribusi Obat. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat Vol. 16 (60): 47-58*.
- Su, K Y., Yu, C Y., Chen, Y W., Huang, Y T., Chen, C T., Wu, H F., dan Chen, Y L S. 2014. Rutin, a Flavonoid and Principal Component of *Saussurea Involucrata*, Attenuates Physical Fatigue in a Forced Swimming Mouse Model. *International Journal of Medical Sciences Vol. 11 (5): 528-537*.
- Sugiyono. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Surangi, H., Thilakarathna, dan Rupasinghe, H P V. 2013. Review: Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement. *Journal Nutrient 5: 3367-3387*.
- Syamsudin, Farida, Widowati, D., dan Faizatun. 2008. Profil Distribusi dan Eliminasi Senyawa a-Mangostin setelah Pemberian Oral pada Tikus. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Vol 13 (2): 53-58*.

- Talbi, A., Zhao, D., Liu, Q., Li, J., Fan, A., Yang, W., Han, X., dan Chen, X. 2014. Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Excretion and Plasma Protein Binding Studies of Wogonin in Rats. *Journal Molecules* 19: 5538-5549.
- Tjay, T H dan Rahardja, K. 2002. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya Edisi V*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Wahyuni, D., Wahyudin, E., dan Naid, T. 2013. Penetapan Laju Ekskresi Tablet Kimoxil 500 mg Melalui Urin. *Jurnal Farmasi FK UIN Alauddin Makasar Vol. 1 (1): 33-37*.
- Wang, Q., Bao B., Chen, Y., dan Dai, N. 2013. Simultaneous Determination of Six Flavonoids in Rat Plasma by High-performance Capillary Electrophoresis and Its Application to a pharmacokinetic Study. *Journal of Food and Drug Analysis Vol. 2 (1): 369-375*.
- Zhi, X R., Zhang, Z Y., Li, R Y., Chang, L., Jia, P P., Sheng, N., dan Zhang, L T. 2016. Simultaneous Determination and Excretion Study of Six Flavonoids in Rat after Oral Administration of Fructus Sophorae Extract by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Acta Chromatographica* 28(1): 33-50.
- Zulkarnain, A K., Kusumawida, A., dan Kurniawati, T. 2008. Pengaruh Penambahan Tween 80 dan Polietilen 400 terhadap Absorpsi Peroksikam Melalui Lumen Usus In Situ. *Majalah Farmasi Indonesia Vol. 19 (1): 25-31*.