



Eksplorasi Potensi Tanaman Kipahit (*Tithonia diversifolia*) sebagai Terapi Alternatif Diabetes Mellitus

Kadek Adisthi Pradiptasari

Universitas Udayana

Abstrak: Tujuan artikel *review* ini adalah untuk merangkum informasi mengenai potensi tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) sebagai terapi alternatif diabetes mellitus dari beberapa studi terkait. Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah studi pustaka yang dilakukan dengan menelaah baik jurnal nasional maupun internasional yang dipublikasikan pada Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan situs penyedia jurnal lainnya. Hasil *review* membuktikan bahwa ekstrak tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) memiliki aktivitas antidiabetik yang signifikan dengan mekanisme penurunan kadar glukosa darah, pencegahan resistensi insulin, dan peningkatan sekresi insulin. Selain itu, ekstrak tanaman kipahit juga mampu memodulasi ekspresi GLUT2, menurunkan kadar malondialdehid (MDA), meningkatkan aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD), serta mampu memberikan efek hepatoprotektif yang kuat. Efek antidiabetik ini diduga berkaitan dengan keberadaan senyawa aktif, terutama flavonoid dan terpenoid yang terkandung di dalam tanaman tersebut. Berdasarkan berbagai mekanisme tersebut, tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) berpotensi kuat untuk dijadikan salah satu opsi terapi alternatif dalam penatalaksanaan diabetes mellitus.

Kata Kunci: Tanaman Kipahit, *Tithonia diversifolia*, Diabetes Mellitus

DOI:

<https://doi.org/10.47134/scpr.v2i2.4527>

*Correspondence: Kadek Adisthi Pradiptasari

Email: adisthipradiptha@gmail.com

Received: 29-05-2025

Accepted: 29-06-2025

Published: 29-07-2025



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike (CC BY SA) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Abstract: The purpose of this review article is to summarize information about the potential of kipahit plant (*Tithonia diversifolia*) as an alternative therapy for diabetes mellitus from several related studies. The method used in this article is a literature review conducted by examining both national and international journals published on Google Scholar, PubMed, Science Direct, and other journal provider websites. The review results demonstrate that *Tithonia diversifolia* plant extract exhibits significant antidiabetic activity through mechanisms including lowering blood glucose levels, preventing insulin resistance, and enhancing insulin secretion. Additionally, the plant extract can modulate GLUT2 expression, reduce malondialdehyde (MDA) levels, enhance superoxide dismutase (SOD) enzyme activity, and provide strong hepatoprotective effects. These antidiabetic effects are believed to be associated with the presence of active compounds, particularly flavonoids and terpenoids, contained within the plant. Based on these various mechanisms, the kipahit plant (*Tithonia diversifolia*) has strong potential to be considered as an alternative therapeutic option in the management of diabetes mellitus.

Keywords: Kipahit Plant, *Tithonia diversifolia*, Diabetes mellitus

Pendahuluan

DM atau diabetes mellitus adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah baik akibat kekurangan produksi insulin, penurunan sensitivitas tubuh terhadap insulin, atau gabungan dari keduanya (Suri dkk., 2015). Diabetes mellitus umumnya dibagi menjadi dua tipe, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 dapat terjadi akibat adanya respons autoimun yang menyerang protein di dalam sel pulau pankreas, sedangkan diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena adanya kombinasi genetik yang berhubungan dengan resistensi insulin, gangguan sekresi

insulin, dan beberapa faktor lingkungan, seperti kurangnya olahraga, obesitas, stress, dan adanya penuaan (Ozougwu et al, 2013). Pada tahun 2022, Organisasi Kesehatan Dunia, yaitu WHO menyebutkan bahwa diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit dengan jumlah penderita terbanyak secara global. Penyakit ini menempati urutan keempat dalam prioritas utama penelitian penyakit degeneratif di berbagai negara. Jumlah penderita diabetes secara global diperkirakan telah melebihi 346 juta orang. Sementara itu, data dari International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 menunjukkan bahwa sebanyak 537 juta individu dewasa di seluruh dunia hidup dengan penyakit diabetes. Tiongkok, India, Pakistan, Amerika Serikat, dan Indonesia termasuk di antara negara-negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia (Kemenkes RI, 2018). Terlepas dari jenis diabetes tertentu, penderita dapat mengalami beberapa komplikasi tertentu yang meliputi masalah mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropatik. Tingkat keparahan dan lamanya diabetes yang tidak terkontrol secara optimal dapat menyebabkan munculnya berbagai komplikasi, baik mikrovaskular maupun makrovaskular, seperti kerusakan ginjal (nefropati), gangguan pada mata (retinopati), kerusakan saraf (neuropati), serta risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD), terutama apabila disertai dengan kondisi komorbid, seperti dislipidemia dan hipertensi (Yamazaki *et al.*, 2018). Sekitar dua pertiga dari mereka yang menderita diabetes mellitus akan meninggal karena mengalami infark miokard atau stroke (Wannamethee et al, 2011).

Terapi konvensional diabetes, seperti penggunaan insulin dan obat antidiabetik oral (misalnya sulfonilurea, metformin, dan tiazolidindion) memang efektif dalam mengendalikan kadar glukosa darah. Akan tetapi penggunaan obat-obatan tersebut tidak terlepas dari berbagai efek samping yang ditimbulkan yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien. Beberapa efek samping yang umum dilaporkan meliputi hipoglikemia, gangguan saluran cerna, penambahan berat badan, bahkan risiko hepatotoksitas atau nefrotoksitas pada penggunaan jangka panjang (Anisyah et al, 2019) (Nisa et al, 2018) (Pramanik et al, 2018). Seiring dengan meningkatnya kewaspadaan terhadap efek samping obat sintetik, masyarakat mulai menunjukkan ketertarikan yang lebih besar terhadap pengobatan alternatif yang dianggap lebih aman dan terjangkau. Dewasa ini banyak ditemukan pengobatan yang memanfaatkan bahan-bahan tradisional sebagai bahan bakunya. Pemanfaatan bahan tradisional sebagai bahan baku dalam pembuatan obat tidak dapat dihilangkan dari kehidupan masyarakat Indonesia. Dibandingkan dengan pengobatan secara kimiawi, pengobatan tradisional dinilai memiliki efek samping yang relatif sedikit. Selain itu, obat-obatan tradisional juga mudah diperoleh dan dapat diolah dengan mudah secara turun temurun. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah tanaman *Tithonia diversifolia*. *Tithonia diversifolia* merupakan tanaman yang berasal dari famili Asteraceae yang dikenal sebagai tanaman kipahit di Indonesia. Tanaman ini banyak ditemukan di wilayah tropis dan diketahui memiliki potensi besar dalam menanggulangi berbagai macam penyakit, salah satunya adalah penyakit diabetes mellitus (Amanatie & Sulistyowati, 2015). Penelitian oleh Fitriyanto et al. (2020) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun kipahit mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang mengindikasikan bahwa tanaman ini memiliki

potensi sebagai agen antidiabetik. Beberapa studi praklinis lainnya melaporkan bahwa ekstrak daun kipahit juga mampu menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, seperti SOD, menurunkan kadar MDA, serta memodulasi ekspresi GLUT2 pada hewan model diabetes (Chunudom et al, 2020) (Solfaine et al, 2021). Meskipun demikian, sebagian besar penelitian masih terbatas pada uji *in vivo* pada hewan sehingga validasi lebih lanjut melalui uji klinis pada manusia sangat diperlukan. Atas dasar uraian latar belakang di atas, penelitian ini difokuskan untuk mengeksplorasi secara lebih dalam potensi antidiabetik tanaman kipahit, baik dari sisi mekanisme kerjanya maupun prospek pengembangannya sebagai terapi alternatif yang aman dan efektif untuk penderita diabetes.

Metodologi

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *literature review* dengan pendekatan *narrative review* yang bertujuan untuk menggambarkan dan menganalisis potensi antidiabetik tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) berdasarkan hasil-hasil penelitian terdahulu. Sumber literatur yang digunakan dalam kajian ini meliputi jurnal nasional dan internasional yang diakses melalui pencarian online pada berbagai database elektronik, seperti PubMed, Google Scholar, Science Direct, dan situs penyedia jurnal lainnya. Studi yang dikaji dalam *review* ini dibatasi pada artikel yang dipublikasikan dalam kurun waktu 2015–2024 guna memastikan literatur yang dikaji tetap relevan dengan perkembangan penelitian terkini.

Hasil dan Pembahasan

Gambaran umum mengenai potensi antidiabetik dari tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) diperoleh dari beberapa hasil penelitian yang relevan yang telah dikumpulkan dan dirangkum dalam tabel 1. Sebanyak tujuh artikel ilmiah telah dikaji dalam *literature review* ini. Tabel 1 berikut menyajikan ringkasan hasil dari ketujuh penelitian tersebut, meliputi nama peneliti, tahun publikasi, model induksi, hasil, dan kesimpulan utama dari masing-masing studi.

Tabel 1. Potensi Tanaman Kipahit (*Tithonia diversifolia*) sebagai Terapi Alternatif Diabetes Mellitus

Peneliti (Tahun)	Model Induksi	Hasil	Kesimpulan
Fitriyanto et al. (2020)	Diet tinggi lemak dan aloksan 135 mg/kg BB	Ekstrak metanol daun kipahit dengan dosis 50, 250, dan 500 mg/kgBB dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah hingga mencapai batas normal dan peningkatan kadar insulin secara signifikan.	Ekstrak metanol daun kipahit dengan dosis 50, 250, dan 500 mg/kgBB mampu memberikan efek antidiabetik pada hewan percobaan. Akan tetapi, ekstrak metanol daun kipahit dengan dosis 250 mg/kgBB mampu memberikan efek antidiabetik yang paling optimal.

Peneliti (Tahun)	Model Induksi	Hasil	Kesimpulan
Yosephine dkk. (2023)	Streptozotocin 45 mg/kg BB	Kombinasi ekstrak etanol yang berasal dari daun insulin dan daun ubi jalar dengan perbandingan dosis secara berturut-turut sebesar 30 mg/KgBB:60 mg/KgBB, 60 mg/KgBB:120 mg/KgBB, dan 60 mg/KgBB:60 mg/KgBB dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah.	Efektivitas kombinasi ekstrak pada ketiga kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang mendekati efektivitas obat glibenklamid sebagai kontrol positif. Dosis yang terbukti mampu menurunkan konsentrasi glukosa darah pada tikus yang diinduksi diabetes dengan efektif adalah kombinasi antara ekstrak etanol daun kipahit dan daun ubi jalar ungu dengan perbandingan dosis sebesar 30 mg/kgBB:120 mg/kgBB.
Sari et al. (2018)	Aloksan 150 mg/kgBB	Pemberian ekstrak air daun kipahit dengan dosis 150 dan 300 mg/kgBB mampu menyebabkan penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes meskipun tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kontrol positif (glibenklamid). Kedua dosis ekstrak menunjukkan efektivitas yang setara dalam menurunkan kadar glukosa darah.	Dosis 300 mg/kg BB menunjukkan penurunan glukosa darah yang paling mendekati kontrol positif (glibenklamid). Namun, berdasarkan hasil yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik antar dosis perlakuan serta mempertimbangkan keamanan penggunaan jangka panjang, dapat disimpulkan bahwa dosis 150 mg/kg BB dapat dianggap sebagai dosis yang cukup efektif.
Suherman et al. (2020)	Streptozotocin 40 mg/kg BB	Ekstrak etanol batang tanaman kipahit dengan dosis 125, 250, dan 500 mg/kg BB dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan, terutama pada dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Namun, berdasarkan analisis statistik, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua dosis tinggi tersebut.	Ekstrak batang tanaman kipahit terbukti memiliki aktivitas antidiabetes yang signifikan dengan dosis optimal 250 mg/kgBB karena dosis tersebut memiliki efektivitas yang sebanding dengan dosis 500 mg/kgBB, tetapi lebih efisien secara farmakologis.
Solfaine et al. (2021)	Diet tinggi lemak dan Streptozotocin 60 mg/kg BB	Ekstrak daun kipahit yang diberikan dengan dosis 100 mg/kgBB secara oral pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes menunjukkan penurunan bermakna pada kadar glukosa	Ekstrak daun kipahit dengan dosis 100 mg/kgBB efektif menurunkan kadar glukosa darah dan enzim ALP serta meningkatkan aktivitas antioksidan melalui penurunan kadar MDA dan peningkatan kadar

Peneliti (Tahun)	Model Induksi	Hasil	Kesimpulan
		darah dan enzim alkaline fosfatase (ALP) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Selain itu, kadar malondialdehid (MDA), sebagai penanda stres oksidatif juga menurun, sedangkan aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD) meningkat pada kelompok perlakuan.	SOD pada tikus diabetes. Efek tersebut memperlihatkan bahwa ekstrak daun kipahit memungkinkan untuk dimanfaatkan sebagai agen antidiabetes dan antioksidan yang bekerja melalui mekanisme penghambatan stres oksidatif dan perlindungan seluler.
Chunudom et al. (2020)	Aloksan mg/kg BB	120 Pemberian ekstrak air daun kipahit dalam berbagai dosis, yaitu 100, 200, dan 300 mg/kgBB terbukti menurunkan konsentrasi glukosa dalam darah dan meningkatkan kadar insulin secara signifikan. Selain itu, pemberian ekstrak air daun kipahit secara bertahap dapat menurunkan ekspresi mRNA dan GLUT2 menuju tingkat normal.	Fraksi air dari daun kipahit dengan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan aktivitas antidiabetik yang paling optimal, baik dalam menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan kadar insulin, maupun menormalkan ekspresi mRNA dan protein GLUT2 di jaringan hati. Efek yang ditunjukkan pada dosis ini sebanding dengan kontrol positif (glibenklamid).
Yazid et al. (2021)	Aloksan mg/kg BB	120 Hasil menunjukkan bahwa semua dosis ekstrak etanol daun kipahit, yaitu 200, 400, dan 600 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif. Meskipun demikian, analisis statistik lanjutan dengan uji Bonferroni mengindikasikan tidak adanya perbedaan yang signifikan di antara ketiga kelompok dosis perlakuan, begitupun jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (metformin).	Ekstrak etanol daun kipahit dengan dosis 200 mg/kgBB dianggap sebagai dosis ekstrak yang paling efektif karena efektivitasnya setara dengan dosis yang lebih tinggi (400 dan 600 mg/kgBB) dan dengan kontrol positif, tetapi potensi efek sampingnya lebih rendah.

Tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) atau yang lazim sebagai tanaman insulin merupakan suatu tanaman yang diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, seperti antiinflamasi, analgesik, antinosiseptif, antimalaria, antibakteri, antitumor, antidiare, antihelminik, bahkan antidiabetik (Kawlni et al, 2017). Aktivitas farmakologis tersebut berkaitan erat dengan senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya. Suatu penelitian dilakukan oleh Otusanya and Ilori (2012) untuk mengevaluasi kandungan senyawa bioaktif yang terkandung pada ekstrak air dan metanol daun kipahit. Penelitian tersebut membuktikan bahwa pada ekstrak air daun kipahit terkandung senyawa glikosida, tanin, flavonoid, fenol, dan terpenoid. Sementara itu, pada ekstrak metanol terkandung senyawa tanin, glikosida, flavonoid, saponin, fenol, terpenoid, dan alkaloid. Penelitian lain membuktikan bahwa pada ekstrak etanol batang kipahit terkandung senyawa-senyawa, seperti alkaloid, saponin, flavonoid, dan polifenol (Suherman *et al.*, 2022). Selain itu, berdasarkan hasil analisis menggunakan instrumen LC-MS/MS, ekstrak etanol daun kipahit diketahui mengandung berbagai macam senyawa aktif, seperti 4-O-Caffeoylquinic acid, 5-Hydroxy-6,4'-dimethoxy-flavone-7-O-β-D-glucopyranoside, 5-O-Methylvisamminol, Daturametelin C, Daturametelin C, Trigonelline, dan Kaempferol yang sebagian besarnya termasuk ke dalam golongan senyawa flavonoid (Yazid et al, 2021).

Berdasarkan hasil dari berbagai penelitian yang tertera pada tabel 1, ekstrak tanaman kipahit terbukti mampu memberikan aktivitas antidiabetes pada hewan uji yang diinduksi baik aloksan, streptozotocin, maupun diet tinggi lemak. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Suherman et al. (2022) membuktikan bahwa ekstrak daun kipahit mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada dosis 250 dan 500 mg/kgBB, dengan dosis 250 mg/kgBB dianggap sebagai dosis yang paling optimal. Hal yang sama juga dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Fitriyanto et al. (2020) yang menyatakan bahwa di antara ekstrak metanol daun kipahit dengan dosis 50, 250, dan 500 mg/kgBB, ekstrak dengan dosis 250 mg/kgBB dinilai mampu memberikan efek antidiabetik yang paling optimal. Meskipun begitu, beberapa penelitian lainnya melaporkan bahwa dosis ekstrak yang digunakan untuk menguji aktivitas antidiabetik tanaman kipahit cukup bervariasi. Perbedaan dosis yang dilaporkan antar penelitian kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, seperti jenis ekstrak yang digunakan (air, metanol, atau fraksi spesifik), durasi perlakuan, metode induksi diabetes (aloksan atau streptozotocin), serta bagian tanaman yang digunakan (daun atau batang). Meskipun demikian, semua penelitian tersebut menunjukkan bahwa tanaman kipahit memiliki potensi sebagai agen antidiabetik melalui berbagai mekanisme. Beberapa mekanisme yang diamati meliputi pengendalian kadar glukosa, peningkatan produksi insulin, penurunan stres oksidatif, dan modulasi ekspresi GLUT2 menuju kondisi normal.

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan kadar insulin darah puasa pada hewan percobaan dapat digunakan untuk mengukur HOMA-B dan HOMA-IR. HOMA-B digunakan sebagai parameter untuk menilai kemampuan sel β pankreas untuk memproduksi insulin, sedangkan HOMA-IR digunakan sebagai parameter untuk menilai tingkat resistensi insulin. Semakin tinggi nilai HOMA-B, semakin baik fungsi sel β pankreas untuk menghasilkan insulin, sebaliknya semakin tinggi nilai HOMA-IR, semakin resisten tubuh terhadap insulin. Hasil penelitian oleh Fitriyanto *et al.* (2020), menunjukkan bahwa

semua kelompok perlakuan dengan dosis 50, 250, dan 500 mg/kgBB maupun kelompok yang tidak diberi perlakuan menunjukkan adanya peningkatan pada nilai HOMA-B, kecuali pada kelompok kontrol normal. Namun, perubahan tertinggi terjadi pada kelompok perlakuan dengan dosis 250 mg/kgBB, diikuti oleh kelompok dengan dosis 50 mg/kgBB. Berdasarkan uji Mann Whitney, peningkatan nilai indeks HOMA-B menunjukkan bahwa sekresi insulin pada kelompok perlakuan dan kelompok yang tidak diberi perlakuan memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik. Sementara itu, baik sebelum maupun setelah perlakuan, hasil indeks HOMA-IR memberikan indikasi bahwa kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak metanol daun kipahit pada semua dosis tidak mengalami peningkatan resistensi insulin. Sebaliknya, kelompok tikus diabetes tanpa perlakuan menunjukkan peningkatan resistensi insulin yang signifikan. Berdasarkan uji Kruskal Wallis diperoleh hasil bahwa analisis statistik mengungkapkan perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok non-perlakuan (Fitriyanto et al, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Solfaïne et al. (2021) mencatat bahwa pemberian ekstrak daun kipahit dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar MDA dan peningkatan aktivitas SOD yang menandakan adanya aktivitas antioksidan dari tanaman kipahit yang turut mendukung efek antidiabetesnya. Malondialdehid (MDA) merupakan senyawa dialdehid yang terbentuk sebagai produk akhir dari proses peroksidasi lipid di dalam tubuh (Ayala et al., 2014). Proses pembentukan MDA dapat diminimalkan melalui keberadaan senyawa antioksidan endogen, salah satunya adalah superoksida dismutase (SOD). Enzim ini berperan sebagai garis pertahanan pertama tubuh dalam menghadapi stres oksidatif sehingga enzim ini memiliki peran penting dalam menetralkan radikal bebas (Rajkumar et al, 2008). Penelitian oleh Chunudom et al. (2020) menambahkan temuan penting bahwa fraksi air daun kipahit tidak hanya menurunkan glukosa darah dan meningkatkan kadar insulin, tetapi juga memodulasi ekspresi GLUT2, yaitu transporter glukosa utama pada hati, baik pada tingkat mRNA, protein, maupun imunohistokimia. GLUT2 merupakan suatu protein yang terdapat pada ginjal, hati, dan pankreas yang berperan dalam pengangkutan glukosa dan berkontribusi besar pada homeostasis glukosa di dalam tubuh. Terjadinya translokasi GLUT2 dari sitoplasma ke membran sel hati menunjukkan adanya pemulihan fungsi metabolik akibat pemberian ekstrak (Theodora et al, 2021).

Dari segi keamanan, Yuneldi et al. (2021) juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kipahit tidak menyebabkan perubahan signifikan pada struktur histologis hati dan ginjal hewan uji. Penelitian tersebut membuktikan bahwa ekstrak daun kipahit yang diberikan dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB selama 28 hari pada tikus hiperglikemia tidak menyebabkan perubahan signifikan pada diameter glomerulus, berat hati, maupun berat ginjal. Namun, terdapat perbedaan signifikan pada diameter hepatosit, di mana kelompok tikus hiperglikemik tanpa perlakuan mengalami pembesaran sel hati akibat degenerasi hidropik. Sementara itu, kelompok perlakuan, yaitu tikus hiperglikemik yang diberi ekstrak daun kipahit dengan dosis 150 mg/kgBB dan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan diameter hepatosit yang kembali mendekati normal. Diameter hepatosit

yang membaik menunjukkan efek protektif terhadap degenerasi sel hati yang umum terjadi pada kondisi hiperglikemia.

Perubahan struktur hepatosit berupa degenerasi hidropik dapat disebabkan oleh aktivitas ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang berlebihan (Banerjee et al, 2023). Kerusakan pada sel hepatosit akibat ROS berawal dari aloksan dan streptozotocin yang merusak sel β pankreas yang akhirnya mengakibatkan sekresi insulin ke dalam darah menjadi terhambat. Hal tersebut menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat secara signifikan sehingga dapat menimbulkan kondisi hiperglikemia (Rohilla & Ali, 2012). Aktivitas hepatoprotektif yang dimiliki oleh daun kipahit disebabkan oleh adanya kandungan flavonoid di dalamnya. Sebagai salah satu jenis polifenol, flavonoid diketahui memiliki kemampuan antioksidan yang kuat. Flavonoid dapat berperan sebagai agen hepatoprotektif dengan secara langsung menetralkan ROS dan membatasi produksinya, serta mampu mendukung peningkatan aktivitas enzim antioksidan secara tidak langsung. Selain itu, flavonoid juga berperan dalam menghambat enzim penghasil ROS, seperti xantin oksidase dan NADPH oksidase, serta mengikat ion logam, seperti Fe^{2+} dan Cu^+ . Hal tersebut menyebabkan reaksi redoks yang memicu pembentukan radikal bebas menjadi terhambat (Peng et al, 2023) (Ullah et al, 2020). Sama halnya dengan aktivitas antioksidannya, aktivitas antidiabetik yang dimiliki oleh tanaman kipahit diduga juga disebabkan oleh kandungan senyawa flavonoid yang ada di dalamnya. Flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes yang berperan dalam modulasi berbagai aspek metabolisme glukosa, termasuk proses pencernaan karbohidrat, transduksi sinyal insulin, sekresi insulin, absorpsi glukosa, serta penyimpanan lemak. Senyawa ini bekerja melalui sejumlah jalur molekul yang kompleks, antara lain dengan merangsang proliferasi sel β pankreas, meningkatkan sekresi insulin, menghambat apoptosis sel β , dan memperbaiki kondisi hiperglikemia melalui regulasi metabolisme glukosa di jaringan hati (Graf et al, 2005) (Vinayagam & Xu, 2015).

Selain flavonoid, aktivitas antidiabetik yang dimiliki oleh tanaman kipahit juga disebabkan oleh kandungan senyawa terpenoid di dalamnya. Suatu penelitian dilakukan oleh Adianingsih et al. (2022) secara *in silico* untuk mengevaluasi 18 senyawa aktif dalam *Tithonia diversifolia* terhadap 9 target protein yang terkait dengan nefropati diabetik. Adapun 18 senyawa tersebut, antara lain *tagitinin A*, *tagitinin C*, *tagitinin F*, *tithonine*, *diversifolin*, *tirobundin*, *kaempferol*, *catechin*, *5-caffeoylquinic acid*, *epicatechin*, *hispidulin*, *luteolin*, *stigmaterol*, β -*gurjunene*, β -*caryophyllene*, α -*cadinol*, α -*cadinene*, dan *palmitic acid*. Hasil uji *molecular docking* menunjukkan bahwa beberapa senyawa, seperti senyawa *tithonine* menunjukkan afinitas tinggi terhadap enam protein sekaligus (ACE, ALR, DPP-4, PPAR- γ , SGLT-2, dan SUR1), menjadikannya salah satu kandidat antidiabetik yang paling potensial. Senyawa lain seperti *hispidulin* dan *tagitinin F* berinteraksi kuat dengan lima protein target, sedangkan *catechin*, *diversifolin*, *tagitinin A*, dan *tirobundin* masing-masing menunjukkan afinitas yang baik terhadap empat protein target. Menariknya, afinitas beberapa senyawa tercatat melampaui afinitas obat standar yang digunakan sebagai pembandingan, seperti *hispidulin*, yang termasuk dalam golongan flavonoid, menunjukkan afinitas tinggi terhadap enzim aldose reductase (ALR), bahkan melebihi afinitas obat standar Epalrestat, *tagitinin C*, yang merupakan senyawa terpenoid, menunjukkan afinitas tinggi terhadap *angiotensin-*

converting enzyme (ACE), bahkan melampaui afinitas obat standar Lisinopril. Selain itu, senyawa terpenoid lainnya seperti *diversifolin*, *tirotundin*, dan *tagitinin F* juga menunjukkan afinitas yang kuat terhadap enzim α -glucosidase, dengan nilai afinitas lebih tinggi dibandingkan Acarbose sebagai inhibitor standar. Berdasarkan hasil uji ADME-T (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) terlihat bahwa senyawa-senyawa tersebut umumnya memiliki profil farmakokinetik yang baik dan tidak toksik.

Simpulan

Berdasarkan hasil tinjauan dari berbagai penelitian, ekstrak tanaman kipahit (*Tithonia diversifolia*) terbukti memiliki aktivitas antidiabetik yang signifikan sehingga tanaman ini berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai terapi alternatif bagi penderita diabetes mellitus. Ekstrak dari tanaman ini mampu menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan sekresi insulin, serta mengurangi resistensi insulin pada hewan model diabetes, baik yang diinduksi dengan aloksan maupun streptozotocin. Selain itu, ekstrak tanaman kipahit juga mampu memodulasi ekspresi GLUT2, menurunkan kadar MDA, meningkatkan aktivitas enzim SOD, serta mampu memberikan efek hepatoprotektif yang kuat yang ditandai dengan perbaikan struktur histologis hati pada hewan uji. Namun, mengingat bahwa hasil penelitian ini masih terbatas pada uji praklinis menggunakan hewan uji, maka disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut pada manusia guna mengonfirmasi potensi terapeutiknya secara klinis.

Daftar Pustaka

- Adianingsih, O. R., Khasanah, U., Anandhy, K. D., and Yurina, V. (2022). In Silico ADME-T and Molecular Docking Study of Phytoconstituents from *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray on Various Targets of Diabetic Nephropathy. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 10(4): 571-594.
- Amnatie, A. & Sulistyowati, E. (2015). Structure Elucidation of the Leaf of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) Gray. *Jurnal Sains dan Matematika*. 23(4): 101-106.
- Anisyah, K., Robiyanto, & Nurmainah. (2019). Profil Penggunaan Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus Gestasional di Puskesmas Wilayah Kecamatan Pontianak Kota. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 8(1): 72–80.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014: 1-31.
- Banerjee, P., Gaddam, N., Chandler, V., and Chakraborty, S. (2023). Oxidative Stress Induced Liver Damage and Remodeling of the Liver Vasculature. *The American Journal of Pathology*. 193(10): 1400-1414.
- Chunodom, L., Thongsom, M., Karim, N., Rahmanc, M. A., Rana, M. N., & Tangpong, J. (2020). *Tithonia diversifolia* Aqueous Fraction Plays a Protective Role Against Alloxan-Induced Diabetic Mice Via Modulating GLUT2 expression. *South African Journal of Botany*. 133(2020): 118-123.

- Fitriyanto, R. E., Sugiarto, & Ardiyanti, D. T. (2020). Effects of Methanol Extracts of Insulin Leaves (*Tithonia diversifolia* (hemsl.) A. Gray) on Insulin Resistance and Secretion of Alloxan Induced-obese Diabetic Rats. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 11(2): 180-190.
- Kawlani, L., Bora, M., Upadhyay, S. N., & Hazra, J. (2017). Pharmacological Profile of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A.Gray: A Comprehensive Review. *Journal of Drug Research in Ayurvedic Sciences*. 2(3): 183-187.
- Kemendes RI. (2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan RI. 53(9): 1689–1699.
- Nisa, N. R., Priatna, M., & Sukmawan, Y. P. (2018). Drug Use Evaluation on Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy Inpatients in One of Hospitals in Tasikmalaya. *Indonesia Journal of Clinical Pharmacy*, 7(4), 243–251.
- Otusanya, O. & Ilon, O. (2012). Phytochemical Screening and the Phytotoxic Effects of Aqueous Extracts of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray. *International Journal of Biology*. 4(3): 97-101.
- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The Pathogenesis and Pathophysiology of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 4(4): 6-14.
- Peng, P., Zou, J., Zhong, B., Zhang, G., Zou, X., & Xie, T. (2023). Protective Effects and Mechanisms of Flavonoids in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Pharmacology*. 108(1): 27-36.
- Pramanik, G. S., Puspitasari, I. M., Rahayu, C., & Suwantika, A. A. (2018). Tingkat Kepuasan Pasien Rawat Inap Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Ginjal di Fasilitas Kesehatan Tingkat Lanjut. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 7(3): 217–226.
- Rajkumar, S., Praveen, M. R., Gajjar, D., Vasawada A. R., Alapure, B., Patel, D., & Kapur, S. (2008). Activity of Superoxide Dismutase Isoenzymes In Epithelial Cells Derived from Different Types of Age-Related Cataract. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 34(3): 470-474
- Rohilla, A. & Ali, S. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*. 3(2): 819–823.
- Sari, A. R., Saraswati, T. R., & Yuniwanti, E. Y. W. (2018). Antihyperglycemic Activity of Aqueous Extract of Insulin Leaves (*Tithonia diversifolia*) on Hyperglycemic Rats (*Rattus norvegicus*). *Biosaintifika Journal of Biology & Biology Education*. 10(3): 636-641.
- Solfaine, R., Hamid, I. S., & Muniroh, L. (2021). Antioxidative Activity of *Tithonia Diversifolia* Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 913(2021): 1-6.
- Suherman, S., Hamzah, B., Pulukadang, S. H. V., Rahmawati, S., Hardani, M. F., Hardani, R., & Saifah, A. (2022). Antidiabetic Effect Test of Insulin Stem Extract (*Tithonia diversifolia*) Toward Streptozotocin-Induced Diabetic Rats (*Rattus Norvegicus*). *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 10(A): 1006-1010.

- Suri, M. H., Haddani, H., & Sinulingga, S. (2015). Hubungan Karakteristik Hiperglikemia dan Kerusakan Saraf Pasien Neuropati Diabetik di RSMH Palembang Periode 1 Januari 2013 sampai dengan 30 November 2014. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2(3): 305–310.
- Theodora, Yuliana, D., & Toding, F. A. (2021). Ekspresi Glukosa Transporter-2 di Sel Beta Pankreas dan Sel Hepatosit Tikus yang Diinduksi Diabetes Mellitus. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 6(2): 131-135.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A., & Jaremko, M. (2020). Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 25(22): 1-39.
- Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., Whincup, P. H., Lennon, L., & Sattar, N. (2011). Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease Risk and All-Cause Mortality in Older Men: Influence of Age at Onset, Diabetes Duration, and Established and Novel Risk Factors. *Archives of Internal Medicine*. 171(5): 404-410.
- Yamazaki, D., Hitomi, H., & Nishiyama, A. Hypertension with Diabetes Mellitus Complications. *Hypertension Research*. 41(3): 147-156.
- Yazid, F., Salim, S. O., Rahmadika, F. D., Rosmalena, R., Artanti, N., Sundowo, A., & Prasasty, V. D. (2021). Antidiabetic Effects of *Tithonia diversifolia* and *Malus domestica* Leaf Extracts in Alloxan-Induced Sprague Dawley Rats. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 12(1): 1630-1638.
- Yosephine, O., Samodra, G., & Kurniasih, K. I. (2023). Uji Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hems.) A.Gray) dan Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) Ungu pada Tikus Jantan Akibat Induksi Streptozotocin. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6(3): 1187-1193.
- Yuneldi, R. F., Saraswati, T. R., & Yuniwarti, E. Y. W. (2021). The Histomorphometry of Liver and Kidney of Hyperglycemic Albino Rats after Treatment with *Tithonia diversifolia* Leaf Extract. *Biosaintifika Journal of Biology & Biology Education*. 13(2): 135-141.