

## JENIS ARTIKEL

**Potensi Daun *Tithonia Diversifolia* sebagai Antihiperqlikemia pada Diabetes Mellitus: *Systematic Review*****Yulia Fauziyah<sup>1\*</sup>, Rahmi<sup>1</sup>, Sharlini Desfika Nasution<sup>1</sup>, Robitah Asfur<sup>1</sup>, Cecep Triwibowo<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Indonesia<sup>2</sup> Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Medan, Indonesia**Email korespondensi:** [yuliafauziyah@umsu.ac.id](mailto:yuliafauziyah@umsu.ac.id)

**Abstrak:** Tanaman *Tithonia diversifolia* sebagai herbal untuk diabetes mellitus telah banyak digunakan secara tradisional. Berbagai studi melaporkan bukti ilmiah dari ekstrak daun *Tithonia diversifolia* sebagai antihiperqlikemia. Tujuan dari studi ini adalah untuk memberikan gambaran secara komprehensif potensi daun *Tithonia diversifolia* sebagai antihiperqlikemia pada diabetes mellitus. Metode penelitian yang digunakan yaitu studi *systematic review* dengan menggunakan database seperti Pubmed, Garuda, google Scholar, dan Science direct. Tujuh artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi terpilih untuk direview. Hasil penelitian, mayoritas artikel menyatakan bahwa tanaman *Tithonia diversifolia* dengan berbagai metode ekstraksi terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes. Semakin tinggi dosis pemberian ekstrak *Tithonia diversifolia*, semakin cepat penurunan kadar glukosa darah. Namun, perlu diperhatikan terkait dosis toksisitas daun *Tithonia diversifolia*. Kesimpulannya yaitu daun *Tithonia diversifolia* berpotensi sebagai antihiperqlikemia pada diabetes.

**Kata Kunci:** Kembang Bulan, Paitan, Diabetes Melitus**PENDAHULUAN**

Diabetes mellitus merupakan sindrom metabolic yang ditandai dengan hiperglikemia akibat dari kegagalan produksi insulin maupun resistensi insulin. Prevalensi diabetes mellitus mengalami trend peningkatan. Pada tahun 2021, penderita diabetes mellitus mencapai 536,6 juta orang atau 10,5% dan diperkirakan pada tahun 2045 akan mencapai 783,2 juta (12,2%) (1)Sementara di Indonesia

berdasarkan Riskesdas tahun 2018, prevalensi diabetes mellitus berdasarkan kadar glukosa mencapai 8,5% (2) Hiperglikemia yang tidak terkontrol menyebabkan berbagai macam komplikasi kronis seperti penyakit kardiovaskular, neuropati diabetic, nefropati diabetic, retinopati diabetic, dan luka kronis (3). Pengobatan herbal untuk diabetes mellitus telah digunakan secara tradisional diberbagai budaya salah satunya yaitu

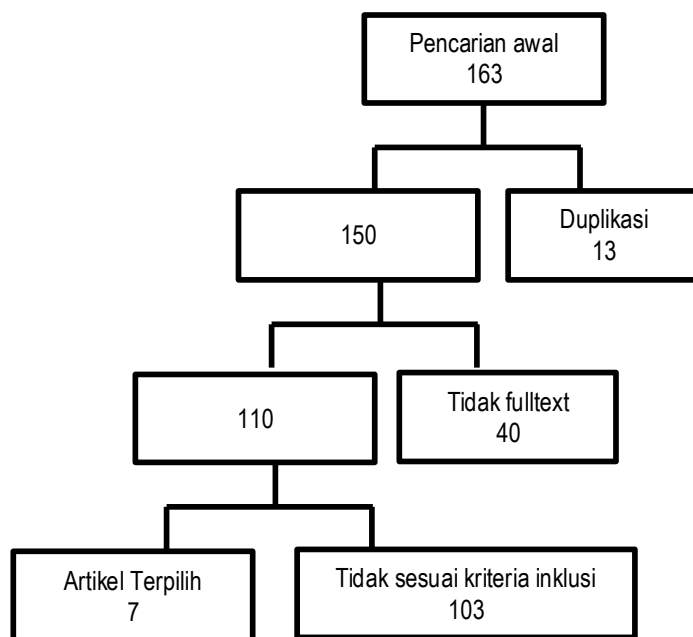
dengan tanaman *Tithonia diversifolia*. Tanaman ini dikenal dengan nama lokal yaitu daun paitan dan daun kembang bulan. Sebuah penelitian menyatakan bahwa daun *Tithonia diversifolia* digunakan sebagai jamu yang sering dikonsumsi oleh pasien diabetes mellitus di berbagai daerah di Indonesia seperti Sumatera Barat (4,5), Lubuk linggau (6) dan Karangsari Jawa Barat (7) Efek antihiperlikemia dari *Tithonia diversifolia* telah terbukti secara ilmiah dari berbagai penelitian. Tujuan dari studi ini adalah untuk memberikan gambaran yang komprehensif terkait potensi daun *Tithonia diversifolia* dalam menurunkan kadar glukosa pada diabetes mellitus.

## METODE

Studi ini merupakan *systematic review*. Pencarian literatur dilakukan pada bulan April 2024 menggunakan database dari mesin pencarian seperti Pubmed, Garuda, google Scholar, dan Science direct. Kata kunci yang digunakan yaitu *Tithonia diversifolia*, Diabetes mellitus, hiperlikemia, *Tithonia diversifolia*+Diabetes mellitus, *Tithonia diversifolia*+hiperlikemia.

Kriteria inklusi untuk artikel yang dijadikan objek penelitian yaitu: 1. Berbahasa Indonesia dan berbahasa inggris, 2. Publikasi 10 tahun terakhir, dan 3 fulltext. Artikel yang didapat selanjutnya diolah dengan metode: 1. Artikel yang sama direduksi, 2. Artikel yang tidak fulltext di eliminasi, 3. Artikel yang tidak terkait dengan topik penelitian di eliminasi, 4.

Terpilih 7 artikel yang sesuai topik penelitian yang kemudian dilanjutkan untuk di review.



Bagan 1. Proses Pencarian Sumber Artikel

## HASIL

Tabel 1 merupakan hasil review terhadap 7 artikel yang sesuai topik penelitian. Mayoritas artikel sepakat bahwa tanaman *Tithonia diversifolia* dengan berbagai model ekstraksi diketahui efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes dengan berbagai model induksi. Selanjutnya diperoleh hasil bahwa semakin tinggi dosis tanaman *Tithonia diversifolia* semakin cepat dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes melitus.

Tabel 1. Efek *Tithonia diversifolia* terhadap kadar glukosa dara pada diabetes melitus

Sumber	Cara Induksi Diabetes Mellitus	Population	Bagian yang digunakan	Dosis	Period	Hasil
Fauziah et al (2018) (8)	Kombinasi Nicotinamide dosis 230 mg/kg BB dan Streptozotocin dosis 65 mg/kg BB	Tikus galur Sprague Dawley, Jantan	Daun	Ekstrak etanol dosis 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB	28 Ari	- Dosis 100mg/kg merupakan dosis efektif. - Hiperglikemia ↓ - Polifagi ↓ - Berat Badan ↑
Suherman et al. (2022) (9)	Streptozotocin dosis 40 mg/kg BB	Tikus, Jantan	Batang	Ekstrak Etanol 96% Dosis 125 mg/kg, 250mg/kg BB, 500 mg/kg BB	14 Ari	- Dosis efektif yaitu 250 mg/kg BB - Hiperglikemia ↓
Artanti et al (10)	Aloxan dosis 120 mg/kg BB	Tikus galur Sprague Dawley, Jantan	Daun	Ekstrak Etanoil 70% Dosis 200 mg/kg BB 400 mg/kg bb, dan 600 mg/kg BB	15 Ari	- Dosis efektif yaitu 200 mg/kg BB - Hiperglikemia ↓
Sasmita et al. (2017) (11)	Larutan alloxan 1,6% sebanyak 2 ml/hari/ekor selama 14 hari	Tikus ( <i>Rattus corvegicus</i> ) galur Wistar, Jantan	Daun	Ekstrak Etanol 96% dosis 1,28 ml/200g BB; 2,57 ml/200 g BB; 5,14 ml/200g BB	21 Ari	- Dosis efektif 5,14 ml/200g BB - Hiperglikemia ↓
Suharyanto et al (2019) (12)	Streptozotocin (tidak menampilkan dosis)	Tikus ( <i>Rattus corvegicus</i> ), Betina	Daun	Ekstrak akuades dengan daun muda, campuran daun muda dan tua, daun tua (volume pemberian tidak ditampilkan)	16 Ari	- Ekstrak rebusan daun dewasa/tua efektif menurunkan hiperglikemia
Prasetyo et al. (2016) (13)	Alloxan dosis 155 mg/kg BB	Tikus ( <i>Rattus corvegicus</i> ) galur Wistar, Jantan	Daun	Infusa dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg BB	7 Hari	- Dosis efektif yaitu 750 mg/kg BB - Menurunkan hiperglikemia sampai kadar normal.
Muniroh et al. (2020) (14)	Kombinasi injeksi Streptozotocin dosis tunggal 60 mg/kg BB dan high fat diet semalam 30 hari	Tikus ( <i>Rattus corvegicus</i> ) galur Wistar, Jantan	Daun	Ekstrak (tidak ditampilkan jenis pelarutnya) dosis 100 mg/kg BB	7 hari	- Ekstra <i>Tithonia diversifolia</i> menurunkan kadar glukosa namun tidak signifikan

## DISKUSI

Secara empiris tanaman *Tithonia diversifolia* telah digunakan turun temurun sebagai herbal untuk menurunkan kadar glukosa pada diabetes mellitus. Secara ilmiah, tanaman *Tithonia diversifolia* terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi diabetes melitus. Dari 7 artikel yang di review, 6 artikel menyatakan bahwa tanaman *Tithonia diversifolia* berhasil secara signifikan menurunkan hiperglikemia pada tikus diabetes, satu artikel menyatakan menurunkan kadar glukosa namun tidak signifikan dikarenakan pemberian ekstrak yang terlalu singkat.

Efek perbaikan glukosa diperkirakan karena aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh tanaman *Tithonia diversifolia* (15–18) Hiperglikemia menyebabkan peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) berkontribusi terhadap berbagai komplikasi pada diabetes melitus (19) Berbagai penelitian membuktikan terjadi peningkatan kadar malondialdehyde (produk peroksidasi lipid) pada diabetes yang mengalami komplikasi (20,21) *Tithonia diversifolia* terbukti berhasil menurunkan kadar MDA (22). *Tithonia diversifolia* memiliki berbagai kandungan seperti tannins, flavonoid, phenols, alkaloids, saponins, terpenoids, reducing sugar, phytosterols and cardiac glycosides (16,23,24) Kandungan ini terbukti berperan aktif dalam meningkatkan antioksidan dan menurunkan prooksidan.

Perbaikan diabetes melitus terlihat dari gambaran histologi pancreas yaitu jumlah sel pulau Langerhans mengalami peningkatan pada setelah diberikan ekstrak rebusan daun *Tithonia diversifolia*. Hal ini menunjukkan bahwa daun *Tithonia diversifolia* memiliki efek proliferative dan

antiapoptosis (25) Efek perbaikan dari tanaman *Tithonia diversifolia* ditunjukkan dengan penelitian yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan ekspresi reseptor insulin dan penurunan kadar leptin pada tikus diabetes (26) Hasil penelitian ini diperkuat oleh penelitian lain yang menyatakan bahwa ekstrak *Tithonia diversifolia* mampu memperbaiki resistensi insulin pada tikus diabetes (27) Kadar insulin juga mengalami peningkatan akibat dari pemberian ekstrak *Tithonia diversifolia* (28,29) Studi *molecular docking* menyatakan bahwa *Tithonia diversifolia* mampu berperan sebagai analog PPAR $\gamma$  (30,31) yang berfungsi dalam meningkatkan sensitivitas insulin. *Tithonia diversifolia* juga terbukti dapat meningkatkan ekspresi GLUT2 pada tikus diabetes (28) Berkurangnya penumpukan leptin berefek pada meningkatnya ekspresi reseptor insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi PPAR $\gamma$ , sehingga insulin dapat berikatan dengan reseptornya dan protein GLUT dapat translokasi ke permukaan sel membantu absorpsi glukosa ke dalam sel. Dengan demikian ekstrak *Tithonia diversifolia* memiliki kemampuan dalam memperbaiki jalur sinyal absorpsi glukosa oleh sel, sehingga kadar glukosa dalam darah berkurang.

Studi *molecular docking* memperkirakan bahwa senyawa *Tithonia diversifolia* yang berperan dalam perbaikan sinyal absorpsi glukosa yaitu tagitinin A, tagitinin C, tagitinin F, dan tirotundin yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein-protein yang bertanggungjawab terhadap absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi glukosa (30).

Hasil review artikel diperoleh bahwa semakin besar dosis ekstrak *Tithonia*

*diversifolia*, maka semakin cepat penurunan kadar glukosa. Namun, perlu diperhatikan terkait kadar toksisitas dari ekstrak *Tithonia diversifolia*. Omokhua dkk. menyatakan bahwa *Tithonia diversifolia* memiliki potensi toksik (32) Sebuah penelitian menyatakan bahwa dosis 200 dan 400 mg/kg BB memiliki efek samping terhadap liver dan ginjal (33). Passoni dkk menyatakan bahwa dosis aman untuk tanaman *Tithonia diversifolia* yaitu 100 mg/kg BB (34) Sementara itu, Yuneldi menekankan bahwa *Tithonia diversifolia* pada dosis 60 mg/kg BB menunjukkan gambaran histologi yang baik untuk liver (35).

#### **KESIMPULAN**

Ekstrak *Tithonia diversifolia* memiliki potensi sebagai antihiperqlikemi. Semakin tinggi dosis daun *Tithonia diversifolia* semakin cepat dalam menurunkan kadar glukosa darah. Akan tetapi, perlu diperhatikan terkait dosis penggunaannya.

#### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Kami ucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan 1;183.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riskesdas 2018.
3. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Vol. 16, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Research; 2020. p. 377–90.
4. Syamsurizal S, Asriyani MF, Ikhwan M, Yanifa N, Wiranti W, Santika S, et al. Inventory of Medicinal Plants in West Sumatra Province that has the Potential to Treat Diabetes Mellitus. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* Institute of Physics; 2023.
5. Ikhwan M, Chatri M. Inventory of Medicinal Plants that have the Potential to Treat Diabetes Mellitus in Sijunjung District Inventarisasi Tumbuhan Obat yang Berpotensi untuk Mengobati Penyakit Diabetes Mellitus di Kecamatan Sijunjung. Vol. 6. 2021.
6. Susanti I, Lestari F, Putri NS, Ayu P, Asmara I. Inventory Of Potential Anti-Diabetic Medicinal Plants In Lubuklinggau Utara District. *Nusantara Hasana Journal.* 2023;2(8):314–25.
7. Ismail A, Hendrayana Y, Adhya I. Inventory and Identification of Medicinal Plants Based on Habitus at Karangsari Research Station. In *European Alliance for Innovation n.o.*; 2022.
8. Fauziyah Y, Sunarti S, Hanoum IF, Wahyuningsih MSH. Ethanol Extract of *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A Gray Standardized Ameliorates Hyperglycemia,

- Polyphagia, and Weight Loss in Diabetic Rats. *Molekul*. 2018;13(1):72.
9. Suherman S, Hamzah B, Pulkadang SH V., Rahmawati S, Hardani MF, Hardani R, et al. Antidiabetic Effect Test of Insulin Stem Extract (*Tithonia diversifolia*) Toward Streptozotocin-Induced Diabetic Rats (*Rattus Norvegicus*). *Open Access Maced J Med Sci*. 2022 Jun 12;10(A):1006–10.
  10. Artanti N, Prasasty VD, Sofyan R. Antidiabetic Effects of *Tithonia diversifolia* and *Malus domestica* Leaf Extracts in Alloxan-Induced Sprague Dawley Rats. *Sys Rev Pharm [Internet]*. 2021;12(1):1630–8. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/350849266>
  11. Sasmita FW, Susetyarini E, Husamah H, Pantiwati Y. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*. 2017 Aug 31;34(1):22.
  12. Rinawati, Suharyanto, Wijayanti N. Pengaruh Ekstrak Rebusan Daun *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray Terhadap Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Biotik*. 2019;7(1):41–8.
  13. Prasetyo A, Denashurya TG, Putri WS, Ilmawan MI. Perbandingan Efek Hipoglikemik Infusa Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) dan Metformin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Continuing Professional Development*. 2016;43(2):91–4.
  14. Muniroh L, Solfaine R, Rahmawati I. *Tithonia Diversifolia* vs Catechin: Role in Regulating Blood Glucose, Malondialdehyd, and Super Oxide Dismutase Level on Rat Induced Diabetes Mellitus and High-Fat Diet. *Indian J Public Health Res Dev*. 2020 Jan 1;11(1):1218.
  15. Farias ALF, Rodrigues ABL, Martins RL, Rabelo É de M, Farias CWF, de Almeida SSM da S. Chemical characterization, antioxidant, cytotoxic and microbiological activities of the essential oil of leaf of *Tithonia Diversifolia* (Hemsl) A. Gray (Asteraceae). *Pharmaceuticals*. 2019 Mar 1;12(1).
  16. Setyawati A, Rizqi NC, Putri CA. Nanoemulsifying of ethanolic paitan leaf extract (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) to enhanced antioxidant and antidiabetic properties. *Rasayan Journal of Chemistry*. 2021 Apr 1;14(2):981–7.
  17. Hiransai P, Tangpong J, Kumbuar C, Hoonheang N, Rodpech O, Sangsuk P, et al. Anti-nitric oxide production, anti-proliferation and antioxidant effects of the aqueous extract from *Tithonia diversifolia*. *Asian Pac J Trop Biomed [Internet]*. 2016;6(11):950–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.02.002>
  18. Tchamadeu Manuella P, Jonas K, Joseph N, Matchawe C, Boyom Fabrice F. Phytochimic screening and cytotoxic, anti-hemolytic and antioxidant activities of leaf extracts of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A

- gray. ~ 1068 ~ Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2019;8(4).
19. Mansoor G, Tahir M, Maqbool T, Abbasi SQ, Hadi F, Shakoori TA, et al. Increased Expression of Circulating Stress Markers, Inflammatory Cytokines and Decreased Antioxidant Level in Diabetic Nephropathy. *Medicina (Lithuania)*. 2022 Nov 1;58(11).
  20. Kwong-Han K, Zunaina E, Hanizasurana H, Che-Badariah AA, Che-Maraina CH. Comparison of catalase, glutathione peroxidase and malondialdehyde levels in tears among diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *J Diabetes Metab Disord*. 2022 Jun 1;21(1):681–8.
  21. Choosong T, Chootong R, Sono S, Noofong Y. Urinary Malondialdehyde as a Biomarker of Type 2 Diabetes Mellitus Treatment in the Primary Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *J Prim Care Community Health*. 2021;12.
  22. Kusumaningsih T, Aljunaid M, Barmen AHF, Tantiana T, Palupi R, Yuliati Y. Effectivity of Insulin Leaf Extract ( *Tithonia Diversivolia* ) on Mice Malondialdehyde (MDA) Levels. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2020;13(2):543–6.
  23. Roopa MS, Rhetso T, Shubharani R, Sivaram V. Influence Of Solvent on Phytochemical Constituent Profile and Antioxidant Activities Of Various Extracts Of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray Flower. *Plant Cell Biotechnol Mol Biol [Internet]*. 2021;22(37):211–28. Available JURNAL IMPLEMENTA HUSADA [Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH](http://Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH)
  - from:  
<https://www.researchgate.net/publication/352705674>
  24. Gama RM da, Guimarães M, de Abreu LC, Armando-Junior J. Phytochemical screening and antioxidant activity of ethanol extract of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray dry flowers. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(9):740–2.
  25. Fitri Y, Yuniarti E. Effect of Boiled Water *Tithonia diversifolia* A. Gray Leaf Against the Pancreas Histology in *Mus musculus* L. Induced by Alloxan. *Bioscience*. 2019 Apr 1;3(1):69.
  26. Muniroh L, Mahmudah, Solfaine R. Effect of *Tithonia diversifolia* Leaf Extract on Leptin, Adiponectin, and Insulin Receptor Levels in Diabetic Rats. *Prev Nutr Food Sci*. 2022;27(1):63–9.
  27. Istikharah R, Nugrahaningsih DAA, Sadewa AH, Wahyuningsih MSH. Standardised Ethanol Extract of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A Gray Leaves Improve Insulin Sensitivity and Increase Mitochondrial DNA Copy Numbers in Skeletal Muscles of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rats. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2022;29(3):43–53.
  28. Chunudom L, Thongsom M, Karim N, Rahman MA, Rana MN, Tangpong J. *Tithonia diversifolia* aqueous fraction plays a protective role against alloxan-induced diabetic mice via modulating GLUT2 expression. *South African Journal of Botany*. 2020 Sep 1;133:118–23.

29. Ejelonu OC, Elekofehinti OO, Adanlawo IG, Kundu R. TGR5 potentiates GLP-1 secretion and cause pancreatic islet regeneration in response to *Tithonia diversifolia* saponin-rich extract in diabetic model mice. *Phytomedicine Plus*. 2022 Feb 1;2(1).
30. Adianingsih OR, Khasanah U, Anandhy KD, Yurina V. In silico ADME-T and molecular docking study of phytoconstituents from *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray on various targets of diabetic nephropathy. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2022 Jul 1;10(4):571–94.
31. Rumata NR, Nursamsiar, Arifin MP. Studi Penambatan Senyawa Dari Tanaman Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) Terhadap Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR $\gamma$ ) Untuk Penyakit Diabetes Melitus. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences* [Internet]. 2022;7(2):28–32. Available from: <http://www.rscb.org>.
32. Omokhua AG, Abdalla MA, Van Staden J, McGaw LJ. A comprehensive study of the potential phytomedicinal use and toxicity of invasive *Tithonia* species in South Africa 06 Biological Sciences 0605 Microbiology. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Oct 3;18(1).
33. Agbadaola A, Tanimowo W. Antiplasmodial Activities of Methanol Leaf Extract of *Tithonia diversifolia*, and It's Toxicity Effect on Swiss Albino Mice. *J Adv Microbiol*. 2018 Feb 12;8(2):1–7.
34. Passoni FD, Oliveira RB, Chagas-Paula DA, Gobbo-Neto L, Da Costa FB. Repeated-dose toxicological studies of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. gray and identification of the toxic compounds. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2013;147(2):389–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.024>
35. Yuneldi RF, Saraswati TR, Yuniwarti EYW. The Histomorphometry of Liver and Kidney of Hyperglycemic Albino Rats after Treatment with *Tithonia diversifolia* Leaf Extract. *Biosaintifika*. 2021 Aug 1;13(2):135–41.