

Efek Ekstrak Etanol Daun Kipahit (*Tithonia Diversifolia*) Terhadap Kadar Gula Darah, Malondialdehyde, Profil Lipid, HMG-CoA pada Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ) dan High Fatty Diet (HFD)

Rosmauli Napitupulu*, Jekson Siahaan, Endy

Universitas Methodist Indonesia, Indonesia

Email: rosmauli.napitupulu41@gmail.com*, jeksonmartiar@delihusada.ac.id,
dr.endyjulianto86@gmail.com

Keywords:

Tithonia Diversifolia;
Diabetes Mellitus;
Antioxidant;
Malondialdehyde;
Lipid Profile;
HMG-CoA;
Streptozotocin;
Molecular Docking

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) is a chronic metabolic disease with an increasing global prevalence. Tithonia diversifolia (kipahit) contains bioactive compounds that have the potential to be antidiabetics. This study aimed to analyze the effect of kipahit leaf ethanol extract on blood sugar, antioxidants (MDA), lipid profile, and HMG-CoA in STZ and HFD-induced Wistar mice. Laboratory experimental research with a post-test-only controlled group design using 36 mice was divided into 6 groups: normal control, negative control (STZ+HFD), positive control (STZ+HFD+metformin), and 3 treatment groups with doses of 100, 150, and 200 mg/kgBB. The parameters measured included body weight, blood sugar, MDA, lipid profile, and HMG-CoA. Results showed significant effects: a decrease in MDA ($p=0.003$) especially at a dose of 100 mg/kgBB ($8.91\pm3.90\ \mu\text{mol/L}$) compared to diabetes control ($94.66\pm35.06\ \mu\text{mol/L}$); weight protection ($p<0.001$); hypoglycemic effect with the best dose of 200 mg/kgBB ($112.17\pm13.50\ \text{mg/dL}$); improvement of lipid profile with a decrease in triglycerides ($p=0.028$), an increase in HDL ($p=0.042$), and a decrease in LDL ($p=0.028$); there was no significant effect on HMG-CoA ($p=0.524$). Molecular docking showed the active compound had a superior binding affinity to HMG-CoA and leptin compared to metformin. There is no single optimal dose for all parameters: a dose of 100 mg/kgBB for antioxidants and body weight, 150 mg/kgBB for lipid profiles, and 200 mg/kgBB for glycemic control. These results support kipahit leaves as a potential complementary therapy for the management of diabetes mellitus.

Kata Kunci:

Tithonia Diversifolia;
Diabetes Melitus;
Antioksidan;
Malondialdehyde;
Profil Lipid;
HMG-CoA;
Streptozotocin;
Molecular Docking

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis dengan prevalensi global yang terus meningkat. *Tithonia diversifolia* (kipahit) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan menganalisis efek ekstrak etanol daun kipahit terhadap gula darah, antioksidan (MDA), profil lipid, dan HMG-CoA pada tikus Wistar yang diinduksi STZ dan HFD. Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post-test only controlled group* menggunakan 36 tikus dibagi menjadi 6 kelompok: kontrol normal, kontrol negatif (STZ+HFD), kontrol positif (STZ+HFD+metformin), dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis 100, 150, dan 200 mg/kgBB. Parameter yang diukur meliputi berat badan, gula darah, MDA, profil lipid, dan HMG-CoA. Hasil menunjukkan efek signifikan: penurunan MDA ($p=0,003$) terutama pada dosis 100 mg/kgBB ($8,91\pm3,90\ \mu\text{mol/L}$) dibanding kontrol diabetes ($94,66\pm35,06$

$\mu\text{mol/L}$); proteksi berat badan ($p<0,001$); efek hipoglikemik dengan dosis 200 mg/kgBB terbaik ($112,17\pm13,50$ mg/dL); perbaikan profil lipid dengan penurunan trigliserida ($p=0,028$), peningkatan HDL ($p=0,042$), dan penurunan LDL ($p=0,028$); tidak ada efek signifikan pada HMG-CoA ($p=0,524$). *Molecular docking* menunjukkan senyawa aktif memiliki afinitas pengikatan superior terhadap HMG-CoA dan leptin dibanding metformin. Tidak ada dosis tunggal optimal untuk semua parameter: dosis 100 mg/kgBB untuk antioksidan dan berat badan, 150 mg/kgBB untuk profil lipid, dan 200 mg/kgBB untuk kontrol glikemik. Hasil ini mendukung daun kipahit sebagai terapi komplementer potensial untuk pengelolaan diabetes melitus.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan kesehatan kronis yang mempengaruhi metabolisme tubuh. Kondisi ini berkembang secara bertahap dan ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah, atau hiperglikemia. Hal ini terjadi akibat dua kemungkinan: ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin yang mencukupi, atau ketidakefektifan tubuh dalam memanfaatkan insulin yang telah diproduksi. Peningkatan jumlah penderita DM yang terus terjadi setiap tahun telah menjadikannya sebagai salah satu tantangan utama dalam dunia kesehatan (Federation, 2019; Indonesia, 2013).

Data dari International Diabetes Federation (IDF) mengungkapkan bahwa saat ini, lebih dari 10% populasi orang dewasa di dunia hidup dengan DM. Bahkan di beberapa negara, angka ini mencapai 20% atau lebih dari total penduduk dewasanya. Perkembangan prevalensi DM menunjukkan peningkatan yang sangat signifikan sejak tahun 2000. Pada individu berusia 20-79 tahun, jumlah penderita melonjak lebih dari tiga kali lipat - dari estimasi awal 151 juta orang (setara 4,6% populasi global) menjadi 537 juta (10,5%) pada masa kini. Proyeksi menunjukkan bahwa tanpa penanganan yang tepat, jumlah penderita DM diperkirakan akan mencapai 643 juta orang (11,3% populasi) pada 2030. Lebih jauh lagi, jika kondisi ini terus berlanjut, angka tersebut dapat meningkat hingga 783 juta (12,2%) menjelang tahun 2045.

Proyeksi IDF terhadap populasi berusia 20-79 tahun, telah teridentifikasi sepuluh negara dengan kasus DM tertinggi di dunia. Dalam daftar tersebut, posisi tiga teratas ditempati oleh Cina dengan 116,4 juta penderita, disusul India dengan 77 juta kasus, dan Amerika Serikat yang mencatat 31 juta penderita. Sementara itu, Indonesia menduduki posisi ketujuh dalam jajaran negara-negara dengan beban DM terberat, dengan total 10,7 juta penduduk yang terdiagnosis menderita penyakit ini.

Prevalensi DM juga lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Di Indonesia, prevalensi DM terus meningkat, pada tahun 2007 sebesar 2,3% dan pada tahun 2013 mencapai 5,3%³. Diabetes melitus biasanya menyerang usia lanjut, namun saat ini sudah mulai bergeser ke dewasa muda, remaja, bahkan anak-anak karena meningkatnya gaya hidup sedentary, pola makan yang buruk, dan obesitas (Federation, 2017; Mane et al., 2012). Insulin berperan dalam memindahkan glukosa ke dalam sel untuk diubah menjadi energi. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel yang mempengaruhi glukosa yang terkumpul dalam darah (Bastaki, 2005). Hiperglikemia kronis menyebabkan berbagai komplikasi pada DM seperti retinopati, neuropati, nefropati, komplikasi kardiovaskular, dan ulserasi (Dilworth et al., 2021).

DMT2 terjadi gangguan metabolisme yang kompleks dengan ciri khas berupa abnormalitas dalam sintesis atau respons terhadap insulin, mengakibatkan kondisi hiperglikemia kronis. Di antara berbagai jenisnya, DMT2 merupakan varian yang paling banyak ditemukan (Joseph et al., 2022; Su et al., 2023). Penyakit ini dapat memunculkan spektrum komplikasi yang luas, termasuk penyakit jantung dan pembuluh darah, kerusakan saraf perifer, gangguan fungsi ginjal, kelainan retina, serta berbagai kondisi medis terkait. Strategi perawatan yang efektif mensyaratkan intervensi menyeluruh, meliputi optimalisasi gaya hidup, pemberian terapi farmakologis, dan kontrol gula darah yang teratur untuk menekan perkembangan penyakit dan komplikasinya (Ramalho & Petrica, 2023; Zhang et al., 2020).

Streptozotocin (STZ), antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces achromogenes* (Wszola et al., 2021; Zhu, 2022), dimanfaatkan secara luas dalam studi diabetes eksperimental karena kemampuannya menginduksi kerusakan sel beta pankreas. Melalui transporter glukosa GLUT2, STZ masuk ke dalam sel beta dan memicu serangkaian kejadian molekuler berupa alkilasi DNA, fragmentasi, hingga kematian sel, menghasilkan kondisi yang menyerupai diabetes tipe 1 dan 2. Bersamaan dengan itu, *Malondialdehid* (MDA), suatu produk hasil peroksidasi asam lemak polisakarida tak jenuh, berfungsi sebagai penanda biologis stres oksidatif, menggambarkan ketidakseimbangan antara pembentukan spesies oksigen reaktif dan mekanisme antioksidan. Dalam konteks diabetes, hiperglikemia yang berkelanjutan dan gangguan metabolisme meningkatkan stres oksidatif, yang berakibat pada kerusakan dan gangguan fungsi sel (Roep et al., 2021).

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular pada diabetes melitus. Ciri khas dislipidemia diabetik yaitu konsentrasi trigliserida plasma yang tinggi, konsentrasi kolesterol HDL yang rendah, dan peningkatan konsentrasi partikel kolesterol LDL padat kecil. Perubahan lipid yang terkait dengan diabetes melitus disebabkan oleh peningkatan fluks asam lemak bebas sekunder akibat resistensi insulin (González et al., 2023).

DMT2 memiliki hubungan yang erat dengan gangguan metabolisme lipid melalui beberapa mekanisme. Pada kondisi hiperglikemia, terjadi peningkatan aktivitas enzim HMG-CoA reduktase (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*) yang merupakan enzim kunci dalam biosintesis kolesterol. Peningkatan aktivitas enzim ini disebabkan oleh resistensi insulin dan gangguan homeostasis glukosa, yang mengakibatkan produksi berlebih dari kolesterol hepatic. Kondisi hiperglikemia juga mempengaruhi profil lipid melalui beberapa mekanisme yaitu resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipolisis di jaringan adiposa, menghasilkan peningkatan asam lemak bebas dalam sirkulasi, peningkatan sintesis kolesterol hepatic akibat aktivitas HMG-CoA reduktase yang berlebihan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total, Peningkatan *Low-Density Lipoprotein* (LDL), penurunan *High-Density Lipoprotein* (HDL) dan peningkatan trigliserida. Gangguan metabolisme lipid ini diperparah oleh kondisi stres oksidatif yang terjadi pada diabetes, yang dapat menyebabkan modifikasi oksidatif pada partikel lipoprotein, terutama LDL (Mooradian, 2009; Parhofer, 2015; Schofield et al., 2016; Taskinen & Borén, 2015).

Hubungan timbal balik ini menciptakan lingkaran setan (*vicious cycle*) dimana gangguan metabolisme glukosa memperburuk profil lipid, dan gangguan metabolisme lipid selanjutnya memperburuk resistensi insulin dan kontrol glikemik. Hal ini menunjukkan pentingnya

pendekatan terapi yang dapat menargetkan baik gangguan metabolisme glukosa maupun lipid dalam penanganan diabetes melitus.

Terapi farmakologis untuk menurunkan kadar gula darah sering kali menimbulkan berbagai efek samping serta membutuhkan biaya yang relatif tinggi, sehingga mendorong masyarakat untuk beralih pada pengobatan berbasis bahan alam. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetik adalah *Tithonia diversifolia* atau daun kipahit, yang telah lama dimanfaatkan secara tradisional di Indonesia untuk mengendalikan diabetes melitus dan berbagai gangguan kesehatan lainnya seperti nyeri abdomen, diare, flatulensi, serta sebagai agen antiinflamasi. Daun kipahit diketahui mengandung *flavonoid* yang bekerja secara insulin-mimetic, menghambat sintesis glukosa hepatik, meningkatkan sensitivitas insulin, melindungi sel pankreas, dan merangsang sekresi insulin. Selain itu, kandungan nutrisi dan senyawa bioaktif lain pada tanaman ini juga berpotensi memberikan efek hepatoprotektif dan memperbaiki metabolisme tubuh. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun kipahit memiliki efek hipoglikemik yang sebanding dengan metformin, bahkan mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada hewan uji.

Namun demikian, penelitian mengenai pemanfaatan ekstrak etanol daun kipahit untuk kesehatan masih terbatas di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun kipahit terhadap kadar gula darah, berat badan, kadar MDA, profil lipid, dan HMG-CoA pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin* (STZ) dan *high fat diet* (HFD). Penelitian ini juga bertujuan untuk menganalisis kandungan *fitokimia*, total *flavonoid*, total fenolik, rendemen ekstrak, dan karakteristik simplisia daun kipahit. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat akademis dalam pengembangan ilmu fitofarmaka, manfaat metodologis sebagai acuan penelitian selanjutnya, manfaat bagi program pelayanan kesehatan dalam menyediakan alternatif terapi berbasis herbal, serta manfaat bagi masyarakat melalui peningkatan pemanfaatan tanaman obat lokal yang lebih rasional, terjangkau, dan berbasis bukti ilmiah.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode true experimental laboratory dengan desain *post test only controlled group*, sehingga pengukuran dilakukan pada akhir perlakuan untuk membandingkan kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Penelitian berlangsung selama ± 60 hari, yaitu pada bulan Desember 2024 hingga Januari 2025. Pelaksanaan penelitian dilakukan di beberapa laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia, meliputi Laboratorium Fitofarmaka untuk pembuatan ekstrak, Laboratorium Animal House untuk aklimatisasi, perlakuan, dan pembedahan hewan coba, serta Laboratorium Terpadu untuk pemeriksaan parameter biokimia seperti kadar gula darah, MDA, profil lipid, dan HMG-CoA.

Sampel penelitian menggunakan 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dipilih dengan metode simple random sampling berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dibagi ke dalam 6 kelompok, yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif dengan pemberian metformin, serta tiga kelompok perlakuan ekstrak etanol daun kipahit dengan dosis 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Semua kelompok perlakuan diabetes diinduksi menggunakan *streptozotocin* (STZ) dosis 30 mg/kgBB dan high fat diet (HFD). Penelitian ini juga memperhatikan etika penelitian hewan dengan prinsip 3R, 5F, dan telah memperoleh ethical clearance.

Tahapan penelitian meliputi pembuatan ekstrak etanol daun kipahit dengan metode maserasi, pemeriksaan karakteristik simplisia, skrining fitokimia, pemberian HFD dan induksi STZ untuk menciptakan model diabetes, serta pengukuran berbagai parameter penelitian. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol daun kipahit, sedangkan variabel terikat meliputi berat badan, kadar gula darah, kadar MDA sebagai biomarker stres oksidatif, profil lipid (kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL), dan HMG-CoA. Selain pengujian in vivo, penelitian juga dilengkapi dengan analisis in silico (molecular docking) untuk mengevaluasi interaksi senyawa aktif daun kipahit terhadap protein target.

Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk rata-rata $\pm$ simpangan baku (mean $\pm$ SD) dan dianalisis menggunakan software SPSS. Uji normalitas dan homogenitas dilakukan terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan uji ANOVA apabila data normal dan homogen, atau Kruskal-Wallis apabila tidak memenuhi asumsi. Jika terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$), dilakukan uji lanjutan post hoc. Seluruh kegiatan penelitian, mulai dari persiapan, pelaksanaan, analisis data, hingga penulisan laporan dilakukan selama ± 8 minggu. Adapun total anggaran penelitian yang dibutuhkan sebesar Rp76.000.000.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kipahit

Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) menunjukkan adanya berbagai senyawa bioaktif yang potensial sebagai agen antidiabetik. Kandungan senyawa seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid yang teridentifikasi dalam ekstrak ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ramadhani et al.²⁴ yang melaporkan bahwa daun kipahit mengandung flavonoid dan senyawa fenolik dalam konsentrasi yang signifikan.

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antioksidan dan antidiabetik yang kuat. Mekanisme kerja flavonoid dalam pengendalian diabetes meliputi peningkatan sensitivitas insulin, stimulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas, dan penghambatan enzim α -glukosidase yang berperan dalam metabolisme karbohidrat.¹⁰³ Penelitian Yuneldi²⁸ menjelaskan bahwa flavonoid dalam ekstrak daun kipahit tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah tetapi juga meningkatkan sensitivitas insulin dan mendukung regenerasi sel pankreas.

Kandungan total flavonoid sebesar 15% dan total fenol 12% dalam ekstrak daun kipahit menunjukkan potensi antioksidan yang tinggi. Senyawa fenolik berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan melalui kemampuannya mendonorkan elektron atau proton untuk menetralkan radikal bebas. Hal ini relevan dengan kondisi diabetes dimana terjadi peningkatan stres oksidatif yang dapat memperburuk resistensi insulin dan kerusakan sel beta pankreas.

Hasil Analisa perbedaan MDA antar dan dalam kelompok pada tikus putih galur wistar yang diinduksi STZ dan HFD

Hasil analisis menunjukkan perbedaan signifikan kadar MDA antar kelompok ($p = 0,003$), dengan kelompok 2 (kontrol diabetes) memiliki kadar MDA tertinggi ($94,66 \pm 35,06 \mu\text{mol/L}$), sementara kelompok 3 (dosis 100 mg/kgBB) menunjukkan kadar terendah ($8,91 \pm 3,90 \mu\text{mol/L}$), bahkan lebih rendah dari kontrol normal.

Peningkatan kadar MDA pada kelompok diabetes mengindikasikan terjadinya stres oksidatif yang parah. Kondisi hiperglikemia kronis menyebabkan pembentukan radikal bebas melalui berbagai jalur, termasuk autoksidasi glukosa, glikosilasi protein non-enzimatik, dan aktivasi jalur poliol MDA sebagai produk akhir peroksidasi lipid menjadi biomarker yang reliabel untuk menilai tingkat kerusakan oksidatif pada membran sel.

Efek antioksidan yang superior dari ekstrak daun kipahit, terutama pada dosis 100 mg/kgBB, dapat dijelaskan melalui kandungan senyawa fenolik dan flavonoid yang tinggi. Penelitian (González et al., 2023) menunjukkan bahwa antioksidan alami dapat mengurangi stres oksidatif pada diabetes melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD), catalase, dan glutathione peroxidase.

Analisis post hoc menunjukkan bahwa kelompok 2 berbeda signifikan dengan semua kelompok lainnya, memvalidasi model diabetes yang berhasil. Menariknya, tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan (kelompok 3-6), menunjukkan bahwa semua dosis ekstrak memberikan efek antioksidan yang setara secara statistik. Hal ini mengindikasikan adanya efek ceiling pada aktivitas antioksidan ekstrak daun kipahit.

Hasil Analisa Perbedaan HMG-CoA antar kelompok pada tikus putih galur wistar yang diinduksi STZ dan HFD

Hasil analisis HMG-CoA menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok ($p = 0,524$), meskipun terlihat tren peningkatan dari kelompok 1 ke 6 ($17,86 \rightarrow 23,92 \mu\text{mol/L}$). Temuan ini menarik karena menunjukkan bahwa meskipun ekstrak daun kipahit efektif dalam mengendalikan parameter lain, pengaruhnya terhadap HMG-CoA reduktase relatif minimal.

HMG-CoA reduktase merupakan enzim kunci dalam biosintesis kolesterol yang sering meningkat pada kondisi diabetes akibat resistensi insulin dan gangguan homeostasis glukosa.¹⁸ Peningkatan aktivitas enzim ini berkontribusi terhadap dislipidemia diabetik melalui peningkatan sintesis kolesterol hepatic.

Tren peningkatan yang tidak signifikan ini mungkin menunjukkan bahwa ekstrak daun kipahit memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam pengendalian metabolisme lipid, mungkin lebih fokus pada jalur metabolisme yang lain seperti regulasi lipoprotein lipase atau modulasi reseptor LDL. Alternatif lain adalah bahwa waktu observasi 30 hari mungkin belum cukup untuk mendeteksi perubahan signifikan dalam aktivitas HMG-CoA reduktase, mengingat regulasi enzim ini melibatkan mekanisme transkripsi dan post-translasi yang kompleks.⁶⁶

Hasil Analisa Perbedaan Berat Badan antar dan dalam kelompok pada tikus putih galur wistar yang diinduksi STZ dan HFD

Analisis berat badan menunjukkan hasil yang sangat menarik. Pada berat badan awal, meskipun tidak signifikan secara statistik ($p = 0,271$), terdapat anomali data dengan nilai mean yang sangat tinggi pada kelompok 3-6 namun median yang normal, mengindikasikan adanya outlier dalam data.

Pada berat badan akhir, terdapat perbedaan yang sangat signifikan ($p < 0,001$). Kelompok 2 (diabetes) mengalami penurunan berat badan yang drastis ($158,00 \pm 3,74 \text{ g}$), sementara kelompok 3 memiliki berat badan tertinggi ($188,00 \pm 3,74 \text{ g}$), bahkan melebihi kontrol normal.

Penurunan berat badan pada diabetes merupakan gejala klasik yang disebabkan oleh katabolisme protein dan lemak akibat ketidakmampuan sel menggunakan glukosa sebagai sumber energi (Sasmita et al., 2017; Sone et al., 2002; Usti et al., 2021). Kondisi ini diperparah oleh kehilangan cairan akibat poliuria dan peningkatan proteolysis untuk glukoneogenesis.

Efek protektif ekstrak daun kipahit terhadap penurunan berat badan dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, perbaikan sensitivitas insulin memungkinkan utilisasi glukosa yang lebih efektif sehingga mengurangi katabolisme (Ramadhani et al., 2020; Sahara, 2019; Senudin, 2016; Utami et al., 2020). Kedua, senyawa bioaktif dalam ekstrak mungkin memiliki efek anabolik atau anti-katabolik yang melindungi massa otot. Ketiga, perbaikan kontrol glikemik mengurangi kehilangan cairan dan elektrolit.

Menariknya, efek ini menunjukkan pola dose-dependent terbalik dimana dosis rendah (kelompok 3) memberikan efek terbaik. Fenomena ini mungkin terkait dengan konsep hormesis dimana dosis rendah senyawa bioaktif dapat memberikan efek menguntungkan yang lebih besar dibanding dosis tinggi.

Hasil Analisa Perbedaan Kadar Gula Darah antar dan dalam kelompok pada tikus putih galur wistar yang diinduksi STZ dan HFD

Analisis kadar gula darah menunjukkan validasi model diabetes yang excellent. Pada pengukuran awal, terdapat perbedaan sangat signifikan ($p < 0,001$) dengan kelompok 1 memiliki kadar normal ($86,83 \pm 5,19$ mg/dL) dan kelompok 2-6 menunjukkan hiperglikemia ($134,83$ - $146,17$ mg/dL), membuktikan bahwa induksi STZ dan HFD berhasil menciptakan kondisi diabetes.

Pada pengukuran akhir, meskipun secara statistik tidak signifikan ($p = 0,113$) karena variabilitas tinggi, terlihat perbedaan dramatis dimana kelompok 2 mengalami hiperglikemia berat ($789,33 \pm 1160,67$ mg/dL) sementara kelompok 5 menunjukkan kadar mendekati normal ($112,17 \pm 13,50$ mg/dL).

Variabilitas tinggi pada kelompok 2 menunjukkan heterogenitas respons individual terhadap diabetes yang diinduksi, sejalan dengan penelitian Al-mahmood105 yang melaporkan variasi respons metabolik pada model diabetes STZ. Beberapa hewan mungkin mengalami diabetes yang lebih parah dibanding yang lain, mencerminkan variabilitas genetik dalam susceptibilitas terhadap diabetes.

Efek hipoglikemik yang optimal pada kelompok 5 (dosis 200 mg/kgBB) menunjukkan adanya dose-response relationship untuk parameter ini. Mekanisme hipoglikemik ekstrak daun kipahit meliputi peningkatan sekresi insulin, perbaikan sensitivitas insulin, penghambatan enzim α -glukosidase, dan stimulasi uptake glukosa oleh sel. Penelitian (Haffner et al., 1998), menunjukkan bahwa ekstrak daun kipahit dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan jumlah copy DNA mitokondria di otot skeletal.

Hasil Analisa Perbedaan Kadar Profil Lipid (kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL) antar dan dalam kelompok pada tikus putih galur wistar yang diinduksi STZ dan HFD

1. Kolesterol Total

Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan kolesterol total antar kelompok ($p = 0,094$), meskipun mendekati batas signifikansi. Kelompok 2 dan 4 menunjukkan kadar tinggi

(149,67 dan 144,33 mg/dL) sementara kelompok 5 dan 6 memiliki kadar rendah (110,50 dan 112,60 mg/dL).

Diabetes meningkatkan kolesterol total melalui peningkatan sintesis hepatic akibat resistensi insulin dan peningkatan aktivitas HMG-CoA reduktase. Efek hipokolesterolemik pada dosis tinggi ekstrak daun kipahit mungkin terkait dengan kandungan saponin yang dapat menghambat absorpsi kolesterol di usus atau meningkatkan ekskresi asam empedu (Anwar et al., 2016; Levine, 2006; Pratiwi et al., 2020; Stamler et al., 1993).

2. Trigliserida

Trigliserida menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,028$) dengan kelompok 2 memiliki kadar tertinggi ($124,67 \pm 13,14$ mg/dL) dan kelompok 4 terendah ($74,00 \pm 8,69$ mg/dL). Analisis post hoc menunjukkan kelompok 2 berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan.

Hipertrigliseridemia merupakan komponen utama dislipidemia diabetik yang disebabkan oleh peningkatan lipolisis dan sintesis VLDL hepatic.¹⁹ Ekstrak daun kipahit efektif menurunkan trigliserida melalui beberapa mekanisme potensial: peningkatan aktivitas lipoprotein lipase, penghambatan sintesis VLDL, atau peningkatan oksidasi asam lemak.

3. HDL Cholesterol

HDL menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,042$) dengan kelompok 4 memiliki kadar tertinggi ($51,67 \pm 5,35$ mg/dL). Hal ini menguntungkan karena HDL berperan dalam reverse cholesterol transport dan memiliki efek kardioprotektif.

Peningkatan HDL pada dosis sedang menunjukkan bahwa ekstrak daun kipahit dapat memodulasi metabolisme lipoprotein secara menguntungkan. Flavonoid dan senyawa fenolik dikenal dapat meningkatkan HDL melalui stimulasi sintesis apolipoprotein A-I dan peningkatan aktivitas enzim lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT).

4. LDL Cholesterol

LDL menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,028$) dengan pola yang kompleks. Kelompok 2 dan 4 memiliki kadar tinggi ($75,67$ dan $77,83$ mg/dL) sementara kelompok 1 dan 3 rendah ($43,50$ dan $42,17$ mg/dL).

Paradoks pada kelompok 4 yang memiliki LDL tinggi namun HDL tinggi juga menunjukkan profil lipid yang kompleks. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa pada dosis sedang, ekstrak daun kipahit mempengaruhi different pathway dalam metabolisme lipoprotein, atau terdapat mekanisme kompensatori yang belum sepenuhnya dipahami (Federation, 2021; Sarwar et al., 2010; Wu & Parhofer, 2014).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kipahit memiliki efek multitarget dalam pengelolaan diabetes dan komplikasinya. Tidak ada dosis tunggal yang optimal untuk semua parameter, menunjukkan kompleksitas mekanisme kerja ekstrak ini.

Kelompok 3 (100 mg/kgBB) optimal untuk efek antioksidan dan LDL, kelompok 4 (150 mg/kgBB) terbaik untuk trigliserida dan HDL, sementara kelompok 5 (200 mg/kgBB) paling efektif untuk kontrol glikemik. Hal ini konsisten dengan penelitian Pradiningsih et al.¹⁰⁴ yang menunjukkan variasi efektivitas berdasarkan dosis.

Mekanisme kerja yang kompleks ini mungkin mencerminkan interaksi sinergistik antar senyawa bioaktif dalam ekstrak. Flavonoid, alkaloid, saponin, dan senyawa fenolik masing-masing memiliki target molekuler yang berbeda namun saling melengkapi dalam pengelolaan diabetes.

Analisis Molecular Docking

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa senyawa-senyawa aktif dalam daun kipahit memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap protein target diabetes. Untuk HMG-CoA reduktase, vindolicine menunjukkan afinitas tertinggi (-8,6 kkal/mol), diikuti vincristine (-8,3 kkal/mol) dan vinblastine (-8,2 kkal/mol), semuanya lebih baik dari metformin (-5,6 kkal/mol).

Interaksi yang terbentuk meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik yang stabil. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat berfungsi sebagai modulator alami untuk protein-protein yang terlibat dalam patogenesis diabetes.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) terbukti mengandung senyawa fitokimia bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid yang berpotensi sebagai antidiabetik, dengan total flavonoid sebesar 15% dan total fenol 12%. Karakteristik simplisia serta rendemen ekstrak sebesar 15% menunjukkan kualitas bahan dan efisiensi proses ekstraksi yang baik. Pada pengujian biologis, ekstrak daun kipahit menunjukkan efek antioksidan yang signifikan dengan menurunkan kadar MDA secara nyata, terutama pada dosis 100 mg/kgBB, serta mampu mencegah penurunan berat badan pada tikus diabetes. Selain itu, ekstrak juga memberikan efek hipoglikemik dengan dosis 200 mg/kgBB sebagai dosis terbaik dalam menurunkan kadar gula darah mendekati normal, meskipun secara statistik belum signifikan karena tingginya variasi data. Pada profil lipid, ekstrak memberikan efek menguntungkan dengan menurunkan trigliserida dan LDL serta meningkatkan HDL, khususnya pada dosis 100–150 mg/kgBB. Namun demikian, ekstrak tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap kadar HMG-CoA reductase, walaupun terdapat kecenderungan perubahan antar kelompok perlakuan.

Secara molekuler, hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa beberapa senyawa aktif daun kipahit seperti *vindolicine*, *vincristine*, *vinblastine*, *ajmalicine*, *vinpocetine*, dan *vindoline* memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap target protein diabetes seperti HMG-CoA dan leptin dibandingkan metformin, sehingga mendukung mekanisme kerja antidiabetik secara multitarget. Secara keseluruhan, ekstrak etanol daun kipahit berpotensi sebagai agen antidiabetik alami melalui aktivitas antioksidan, hipoglikemik, hipolipidemik, dan proteksi berat badan. Namun, tidak terdapat satu dosis tunggal yang optimal untuk seluruh parameter, di mana dosis 100 mg/kgBB paling baik untuk antioksidan dan berat badan, dosis 150 mg/kgBB optimal untuk profil lipid, dan dosis 200 mg/kgBB paling efektif untuk kontrol glikemik. Berdasarkan hasil tersebut, penelitian selanjutnya disarankan untuk mengevaluasi ekstrak dalam bentuk fraksi atau senyawa murni agar lebih spesifik dan efektif, meneliti pengaruhnya terhadap jalur sinyal insulin, aktivitas enzim antioksidan endogen, regulasi adipokin, serta melakukan studi farmakogenomik untuk memahami variasi respons individu terhadap terapi berbasis ekstrak daun kipahit.

REFERENSI

- Anwar, K., Kamalia, N., Santoso, H., Ngindra, A., & Hariadi, R. (2016). Perbandingan Efek Ekstrak Etanol, Fraksi N-Butanol, dan Fraksi Petroleum Eter Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Journal Pharmascience*, 3, 80–88.
- Bastaki, S. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 13, 111–134.
- Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14).
- Federation, I. D. (2017). *IDF Diabetes Atlas 8th Edition*. International Diabetes Federation.
- Federation, I. D. (2019). *IDF Diabetes Atlas 9th edition*. International Diabetes Federation.
- Federation, I. D. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). International Diabetes Federation.
- González, P., Lozano, P., Ros, G., & Solano, F. (2023). Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11).
- Haffner, S. M., Lehto, S., Rönnekaa, T., Pyörälä, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 339(4), 229–234.
- Indonesia, K. K. R. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*.
- Joseph, J. J., Deedwania, P., Acharya, T., Aguilar, D., Bhatt, D. L., Chyun, D. A., & al., et. (2022). Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 145(9), e722–e759.
- Levine, J. H. (2006). Managing multiple cardiovascular risk factors: state of the science. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 8(10 Suppl 3), 12–22.
- Mane, K., Chaluvajaru, K., Niranjana, M., Zaranappa, T., & Manjuthaj, T. (2012). Review of insulin and its analogues in diabetes mellitus. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 3(2), 283–293.
- Mooradian, A. D. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 5(3), 150–159.
- Parhofer, K. G. (2015). Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(5), 353–362.
- Pratiwi, D. B., Fitriyanto, R. E., & Utami, M. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia Diversifolia*) Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Galur Wistar yang Diinduksi Diabetes Melitus Dengan Streptozotosin. *Prosiding Seminar Nasional Hasil Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat*, 1, 76–81.
- Ramadhani, M. A., Hati, A. K., Lukitasari, N. F., & Jusman, A. H. (2020). Skrining Fitokimia Dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Serta Fenolik Total Ekstrak Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*) Dengan Maserasi Menggunakan Pelarut Etanol 96%. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Natural Product*, 3(1), 8–18.
- Ramallo, A., & Petrica, J. (2023). The Quiet Epidemic: An Overview of Emerging Qualitative Research Trends on Sedentary Behavior in Aging Populations. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(15).
- Roep, B. O., Thomaidou, S., van Tienhoven, R., & Zaldumbide, A. (2021). Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nature Reviews Endocrinology*, 17(3), 150–161.
- Sahara, W. (2019). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina Delile*) Dan Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Tithonia Diversifolia* (Hemsly) A Gray) Terhadap

Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Dengan Glibenklamid Sebagai Pembanding.

- Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. K., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., & al., et. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2215–2222.
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E., Husamah, H., & Pantiwati, Y. (2017). Efek ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi alloxan. *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera: A Scientific Journal*, 34(1), 22–31.
- Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R. A., & Soran, H. (2016). Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Therapy*, 7(2), 203–219.
- Senudin, A. Y. (2016). *Efek Hepatoprotektif Jangka Panjang Infusa Daun Insulin (Thitonia diversifolia) pada Tikus Jantan Galur Sprague Dawley Terinduksi Karbon Tetraklorida* (Vol. 53).
- Sone, H., Takahashi, A., Shimano, H., Ishibashi, S., Yoshino, G., Morisaki, N., & al., et. (2002). HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life Sciences*, 71(20), 2403–2412.
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16(2), 434–444.
- Su, J., Luo, Y., Hu, S., Tang, L., & Ouyang, S. (2023). Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17).
- Taskinen, M. R., & Borén, J. (2015). New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 239(2), 483–495.
- Usti, O. M., F, B., & R, R. (2021). Efek Ekstrak Daun Paitan (*Thitonia Diversifolia*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *BRMJ: Baiturrahmah Medical Journal*, 1(2), 1–10.
- Utami, N. F., Mbete, F. N., & Effendi, E. M. (2020). Efektivitas Kombinasi Ekstrak Etanol 96% Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*) dan Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Antihiperqlikemik Pada Mencit Putih Jantan. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(2), 170–177.
- Wszola, M., Klak, M., Kosowska, A., Tymicki, G., Berman, A., Adamiok-Ostrowska, A., & al., et. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetes in a Mouse Model (BALB/c) Is Not an Effective Model for Research on Transplantation Procedures in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Biomedicines*, 9(12).
- Wu, L., & Parhofer, K. G. (2014). Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*, 63(12), 1469–1479.
- Zhang, J., Yakovlieva, L., de Haan, B. J., de Vos, P., Minnaard, A. J., Witte, M. D., & al., et. (2020). Selective Modification of Streptozotocin at the C3 Position to Improve Its Bioactivity as Antibiotic and Reduce Its Cytotoxicity towards Insulin-Producing β Cells. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(4).
- Zhu, B. T. (2022). Pathogenic Mechanism of Autoimmune Diabetes Mellitus in Humans: Potential Role of Streptozotocin-Induced Selective Autoimmunity against Human Islet β -Cells. *Cells*, 11(3).