

**Review: Efek Farmakologis dan Efek Toksik dari  
Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*)**

**Review: Pharmacological Effects and Toxic Effects  
of Yacon Leaves (*Smallanthus sonchifolius*)**

**Nur Elawati dan Leny Yuanita\***

*Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences  
Universitas Negeri Surabaya  
Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761*

\* Corresponding author, email: [Lenny.yuanita@hotmail.co.id](mailto:Lenny.yuanita@hotmail.co.id)

**Abstract.** Daun yacon mengandung senyawa fenolik seperti golongan asam organik, flavonoid, dan sesquiterpen laktone yang memiliki banyak efek farmakologis. Daun yacon sebagai antioksidan mengikat secara langsung gugus reaktif radikal serta menghambat pembentukan enzim penyebab terbentuknya radikal. Sebagai antidiabetes daun yacon menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan pembentukan insulin serta menghambat proses glikogenolisis dan glukoneogenesis. Daun yacon sebagai antikanker menginduksi nekrosis sel kanker secara kemopreventif melalui tahap primer, sekunder, dan tersier. Sesquiterpen laktone merupakan senyawa antimikroba daun yacon penghambat pertumbuhan bakteri dan jamur. Asam klorogenat dalam daun yacon mengganggu aktivitas dan metabolisme mikroba dengan merusak membran sel. Sebagai antiinflamasi daun yacon meredakan terjadinya inflamasi melalui penghambatan dan pengikatan faktor DNA transkripsi NF- $\kappa$ B dengan mengatur transkripsi mediator pro inflamasi. Secara *in vitro* dan *in vivo* daun yacon terbukti aman dikonsumsi dalam jangka panjang sampai batas dosis efektif yang diteliti. Terdapat pula hasil bahwa efek menyembuhkan setelah pengobatan selama 30 hari bersifat reversibel, sehingga daun yacon tidak dapat dikonsumsi dalam jangka waktu panjang. Perbedaan tersebut disebabkan banyak faktor seperti spesies dan jumlah hewan uji, cara pemberian dan pemilihan dosis sampel serta efek samping yang terjadi, teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan dan keadaan sampel harus diperhatikan dalam proses pengujian.

**Kata kunci :** daun yacon, senyawa fenolik, efek farmakologis, efek toksik

**Abstract.** Yacon leaves contain phenolic compounds such as organic acids, flavonoids, and lactone sesquiterpenes which have many pharmacological effects. As an antioxidant, yacon leaves bind directly to radical reactive groups and inhibit the formation of enzymes that cause radical formation. As an antidiabetic, yacon leaves reduce blood glucose levels and increase insulin formation and inhibit the processes of glycogenolysis and gluconeogenesis. As an anti-cancer agent, yacon leaves induce chemopreventive cancer cell necrosis through primary, secondary, and tertiary stages. Sesquiterpen lactone is an antimicrobial compound of yacon leaves that inhibits the growth of bacteria and fungi. The chlorogenic acid in yacon leaves disrupts microbial activity and metabolism by damaging cell membranes. As an anti-inflammatory, yacon leaves reduce inflammation through inhibition and binding of the transcription DNA factor NF- $\kappa$ B by regulating the transcription of pro-inflammatory mediators. *In vitro* and *in vivo* yacon leaves are proven to be safe for consumption in the long term until the effective dosage limit studied. There is also the result that the healing effect after 30 days of treatment is reversible, so that the yacon leaves cannot be consumed in the long term. This difference is due to many factors such as species and number of tested animals, method of administration and selection of sample doses and side effects that occur, testing techniques and procedures including how to handle animals during the experiment and the state of the sample must be considered in the testing process.

**Key words:** yacon leaves, fenolic compound, pharmacological effects, toxic effects

## PENDAHULUAN

*Smallanthus sonchifolius* atau yang dikenal sebagai yakon merupakan tanaman spesies *smallanthus* dalam kelas *Asteraceae*. Bagian tanaman yakon meliputi umbi, daun, dan bunga. Setiap bagian tanaman yakon memiliki banyak manfaat, tak terkecuali pada daunnya. Didalam daun yakon terdapat senyawa fenolik dari golongan asam bebas organik, asam klorogenat (dan asam kafeat beserta derivatnya), flavonoid, diterpen [1] dan sesquiterpen laktone [2]. Kualitas senyawa fenolik daun mudah sekali berubah akibat pengaruh eksternal maupun internal. Salah satu penyebab perubahan senyawa fenolik daun yakon adalah waktu panen. Dimana waktu panen terbaik adalah ketika senyawa fenolik pada daun terakumulasi paling banyak [1].

Senyawa fenolik diketahui memiliki banyak manfaat seperti antioksidan, antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba, dan lainnya [3]. Daun yakon merupakan salah satu tanaman yang memiliki kandungan senyawa fenolik tinggi sehingga dapat dimanfaatkan guna pengobatan pada berbagai penyakit. Daun yakon

membantu memperbaiki kerusakan yang terjadi pada organ dengan menghambat atau membunuh sel penyebab penyakit serta mampu meredakan stres oksidatif yang menjadi penyebab berbagai macam penyakit kronis [4], [5].

Pengembangan manfaat tanaman harus memperhatikan dosis aman serta efek toksik yang ditimbulkan. Semua zat dapat menjadi racun apabila melewati dosis aman, namun dosis yang tepat dapat menjadikannya sebagai obat. Pengetahuan mengenai keamanan senyawa tanaman sangat diperlukan agar tidak menimbulkan efek samping pada organ yang sehat. Untuk itu perlu suatu kajian guna mempelajari efek farmakologi serta efek toksik dari ekstrak daun yakon agar dapat dimanfaatkan secara tepat.

## DAUN YAKON DAN KANDUNGANNYA

Terdapat 36 ekstrak etanol dari daun yakon yang diidentifikasi dan menghasilkan 41 senyawa metabolit sekunder terdeteksi [1]. Kandungan daun yakon yang telah teridentifikasi disajikan dalam bentuk tabel berikut:

**Tabel 1. Kandungan Senyawa Daun Yakon**

Nama Senyawa	Golongan	Nama Senyawa	Golongan	
Disakarida		Rutin		
Asam kuinat	Asam organik bebas	Kuersetin-3- <i>O</i> -galaktosida	Flavonoid	
Asam altrarar		Pentahidroksi-metoksiflavin glikosida		
Asam asetoksi glukoronat		Kuersetin- <i>O</i> -pentosida		
Isomer Asam monokafeoilaltrarar		Kuersetin- <i>O</i> -pentosida		
Isomer Asam monokafeoilaltrarar	Asam klorogenat (dan derivat asam kafeat lain)	Trihidroksi trimetoksiflavin	Sesquiterpen laktone	
Isomer Asam monokafeoilaltrarar		Trihidroksi dimetoksiflavin		
Asam 1- <i>O</i> -( <i>E</i> )-kafeoilkuinat		Enhidrin		
Asam 5- <i>O</i> -( <i>E</i> )-kafeoilkuinat		Polimatin A		
Isomer Asam dikafeoilaltrarar		Fluktuadin		
Isomer Asam dikafeoilaltrarar		Uvedalin		
Isomer Asam dikafeoilaltrarar		Epoksi angeloiloksi-etoksi-okso-akantosermodida		
Asam dikafeoilaltrarar glukoronat		Uvedalin aldehid		
Isomer Asam dikafeoilaltrarar		Asam epoksi-germakra-trinolida-14-at		
Asam 3,4-di- <i>O</i> -( <i>E</i> )-kafeoil kuinat		Iongpilin asetat		
Asam 3,5-di- <i>O</i> -( <i>E</i> )-kafeoil kuinat		Polimatin B aldehid		
Asam 4,5-di- <i>O</i> -( <i>E</i> )-kafeoil kuinat		Polimatin B		
Isomer Asam trikafeoilaltrarar		Asam smaditerpenat C		Diterpen
Isomer Asam trikafeoilaltrarar		Asam smaditerpenat E		
Isomer Asam trikafeoilaltrarar		Asam smaditerpenat F		
Isomer Asam trikafeoilaltrarar				

(sumber: [1])

Senyawa lain teridentifikasi pada penelitian yang terbatas pada pengujian senyawa

turunan asam fenolat dan flavonoid. Senyawa tersebut adalah asam gentisat, epikatekin, asam

fanilat, dan asam sinapinat [6]. Senyawa baru lain yaitu asam metil ester 8b-tigloiloksimelampolid-14-oat dan asam metil ester 8b-metakriloloksimelampolid-14-oat terdeteksi saat diidentifikasi senyawa yang bermanfaat khusus sebagai antimikroba [7]. Saat ekstrak metanol daun yakon dipartisi pada fraksi etil asetat ditemukan senyawa asam protokatekuat, asam klorogenat, asam ferulat, dan asam kafeat [8]. Pembacaan senyawa menggunakan standar asam klorogenat, asam ferulat, asam kafeat dan flavonoid dengan metode khusus yaitu TLC terdeteksi senyawa luteolin, apigenin, luteolin 7-glikosida, dan luteolin-3',7-glikosida [9]. Senyawa 3-*O*-metilkuersetin dan 3,4'-*di-O*-metilkuersetin turut terdeteksi saat diidentifikasi menggunakan senyawa standar khusus yang ada ditempat penelitiannya (dalam hal ini tidak diungkap oleh peneliti) [10]. Asam galat, asam rosmarinat, asam ferulat, asam *P* kumarat, asam protokatekuat, derivatif-*O*-kuinon, asam *en*-kaurenoat, smallanthaditerpenat D, 5,7-dihidroksi-4'-metoksiflavonol, asam 5,7,3'-trihidroksi-4'-metoksiflavonol, asam *en*-kaurane-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17,19-tertol, asam *en*-kaurane-16 $\beta$ ,17,18,19-tertol, asam 4,5-*di-O*-kafeoilkuinat 7,4'-dihidroksi-3,5'-dimetoksiflavon, dan asam 3,5-*di-O*-kafeoilkuinat terdeteksi untuk senyawa sebagai antihiperqlikemia [11]. Saat isolasi senyawa baru yang dilakukan khusus untuk mendeteksi senyawa antikanker pada daun yakon terdeteksi senyawa enhidrofolin, uvedafolin dan sonchifolin [12].

Kandungan senyawa didalam daun yakon dipengaruhi berbagai faktor, salah satunya adalah waktu panen [13]. Waktu panen akan mempengaruhi proses fisiologi dalam tanaman. Selama periode pertumbuhan, daun pada tanaman mensintesis senyawa metabolit sekunder dan bioaktif dengan jumlah yang berbeda. Senyawa metabolit sekunder tertentu akan terakumulasi lebih banyak pada tingkat maturasi tertentu yang berbeda pada setiap jenis tumbuhan [14]. Daun yakon tua memiliki senyawa metabolit sekunder yang lebih kaya, namun faktor lingkungan selama penanaman sebelum daun dipanen seperti sinar matahari, hujan, dan suhu dapat berpengaruh terhadap proses biosintesisnya [15]. Suhu udara berpengaruh terhadap pertumbuhan terutama pada proses respirasi dan kecepatan proses biokimia dalam fotosintesis [16], [17].

Senyawa metabolit sekunder berfungsi melindungi jaringan internal dari kerusakan yang

diakibatkan sinar UV dengan cara menyerap atau menghilangkan energi UV dan menetralkan radiasi radikal bebas serta oksigen reaktif lainnya. Ketika intensitas matahari tinggi tanaman akan terpacu untuk memproduksi senyawa metabolit sekunder lebih banyak sehingga kandungan pada tanaman tua yang memiliki intensitas sinar matahari rendah sebanding dengan tanaman muda yang memiliki intensitas matahari yang tinggi.

Selain faktor lingkungan, faktor perkembangan internal daun seperti gen dan hormon turut menjadi faktor regulasi yang penting bagi biosintesis senyawa metabolit sekunder. Gen dan hormon yang unggul akan memberikan pertumbuhan dan perkembangan yang baik pada daun. Penelitian mengenai total senyawa fenolik daun yakon dengan variasi waktu panen dilakukan dimana daun yakon yang dipanen bagian pucuk, tengah dan pangkal memberikan hasil uji total fenolik berbeda disetiap usia panennya. Hasil uji dari daun yakon bagian pucuk usia 1,2 dan 3 bulan adalah (20.92 $\pm$ 0.50, 23.61 $\pm$ 0.12, dan 23.50 $\pm$ 0.64) mg GAE.g<sup>-1</sup>. Daun yakon bagian tengah usia 1,2, dan 3 bulan memberikan hasil yaitu sebesar (22.73 $\pm$ 0.59, 18.45 $\pm$ 0.29, dan 16.56 $\pm$ 0.05) mg GAE.g<sup>-1</sup>. Daun pada bagian pangkal usia 1,2, dan 3 hasil ujinya yaitu sebesar (24.65 $\pm$ 0.65, 19.25 $\pm$ 0.87, dan 13.46 $\pm$ 0.35) mg GAE.g<sup>-1</sup>. Hasil tersebut menunjukkan daun yakon muda memiliki akumulasi senyawa metabolit sekunder rendah, tetapi setelah terpapar sinar matahari ada peningkatan akumulasi senyawa [18].

## EFEK FARMAKOLOGIS DARI DAUN YAKON

Efek farmakologis daun yakon telah banyak dikaji, beberapa diantaranya meliputi antioksidan, antidiabetes, antimikroba, antiinflamasi, antikolinesterase serta memiliki aktivitas hiperglikemik, aktivitas perlindungan terhadap ginjal, aktivitas spermatogenesis [19]–[23]. Pengujian aktivitas farmakologis daun yakon sudah dilakukan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

### *Antioksidan*

Daun yakon telah banyak dibuktikan dapat menghambat radikal bebas. Senyawa didalam yakon yang berpotensi sebagai antioksidan adalah asam protokatekuat, asam gentisat, asam klorogenat, asam fanilat, asam kafeat, epikatekin, *p*-asam kumarat, asam ferulat,



asam sinapinat [24]. Senyawa golongan flavonoid yang paling melimpah adalah rutin. Flavonoid memberikan aktivitas antioksidan yang tinggi dimana total flavonoid dalam ekstrak sebanding dengan besar aktivitasnya [25].

Aktivitas antioksidan berasal dari gugus hidroksil, tetapi itu bukan satu-satunya faktor dalam menentukan aktivitasnya. Proses esterifikasi asam klorogenat (ester asam kafeat dengan asam kuinat) dapat menurunkan aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan asam klorogenat kurang baik jika dibandingkan dengan asam kafeat [24]. Besar aktivitas antioksidan dinyatakan dengan nilai  $IC_{50}$  dan  $EC_{50}$ .  $IC_{50}$  adalah dosis yang menunjukkan berapa banyak zat penghambat tertentu (misalnya obat) yang diperlukan untuk menghambat populasi sebesar 50% secara *in vitro*.  $EC_{50}$  mewakili dosis atau konsentrasi yang diperlukan untuk mendapatkan 50% efek maksimum *in vivo*. Semakin kecil nilainya maka semakin baik dalam menangkal radikal bebas [26].

Daun yakon telah teruji secara *in vitro* pada berbagai aktivitas penghambatan radikal DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), superoksida, hidroksida, ABTS (2,2-azinobis-3-etil benzothiazolin-asam sulfonat), galvinoxil, CPZ (klorpromazin), NO dan lipoperoksidasi *t*-butil hidroperoksida. DPPH adalah radikal bebas yang stabil berwarna ungu, dan berubah menjadi bentuk tereduksi berwarna ungu kemerahan dengan dekolerasi ketika ada antioksidan penyumbang proton. Aktivitas inhibisi ekstrak daun yakon pada radikal DPPH memiliki nilai  $IC_{50}$  16,14-33,39  $\mu\text{g/mL}$  [27];  $2,08 \pm 0,99 - 4,39 \pm 0,32$  mg/mL [19];  $EC_{50} = 220,50$  g berat kering [25]. Hasil uji yang diperoleh [19] dan [27] memiliki perbedaan jauh karena variabel yang digunakan tidak sama. Pada penelitian [19] menggunakan variabel sampel yang diperoleh dari 14 genotip yang berbeda sedangkan pada [27] menggunakan 4 metode ekstraksi sampel yang berbeda sehingga banyaknya senyawa yang terekstrak terpengaruhi.

Radikal yang telah diuji pada ekstrak daun yakon selain DPPH yaitu radikal superoksida ( $O_2^-$ ). Radikal ini merupakan hasil reaksi samping senyawa yang melibatkan  $Fe^{2+}$  seperti proses fosforilasi, oksigenasi hemoglobin, hidroksilasi oleh enzim monooksigenase dan pembebasan ion Fe. Reaksi tersebut dikatalis oleh NADH/ NADPH oksidase didalam mitokondria dan granulosit, serta enzim xantin oksidase. XOD

adalah sejenis enzim yang dapat mengkatalisis oksidasi xantine untuk asam urat, sehingga menghasilkan radikal  $O_2^-$  di tubuh. Daun yakon dapat secara langsung menghambat aktivitas XOD, sehingga menurunkan jumlah produksi radikal  $O_2^-$ . Aktivitas penghambatan ekstrak daun yakon terhadap radikal superoksida memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar  $0,81 \pm 0,05 - 3,81 \pm 0,29$  mg/mL [19];  $7,36 - 21,0$   $\mu\text{g/mL}$  [27]. Perbedaan besar hasil yang diperoleh diakibatkan total fenolik yang terdeteksi pada dua penelitian tersebut berbeda dan akibatnya mempengaruhi keefektifan ekstrak dalam meredam radikal superoksida.

Ion superoksida apabila bersama dengan  $H_2O_2$  sangat berbahaya karena akan membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil merupakan spesies oksigen paling reaktif. Ekstrak daun yakon mampu mengikat radikal hidroksil melalui asam kafeat dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $4,49 - 6,51$  mg/mL, meskipun kekuatannya dalam mengikat radikal hidroksil lebih rendah jika dibandingkan dengan DPPH dan superoksida [27]. Daun yakon mampu meningkatkan aktivitas enzim G-6-PDH yang berperan dalam proses oksidasi glukosa melalui jalur pentosa fosfat dan menghasilkan NADPH. NADPH berperan mereduksi glutathion teroksidasi menjadi glutathion tereduksi dengan katalis glutathion reduktase. Glutathion tereduksi tersebut dibutuhkan untuk aktivitas enzim glutathion peroksidase yang berperan mereduksi peroksida organik dan senyawa toksik  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$  sebagai salah satu pertahanan tubuh dari radikal bebas [28].

Ekstrak daun yakon juga menunjukkan aktivitas pembasmi radikal bebas yang ampuh dan memiliki efek penghambatan pada radikal lipoperoksidasi *t*-butil hidroperoksida. Daun yakon dapat berpotensi sebagai antioksidan dengan mekanisme menghambat radikal peroksidasi lipid membran sub seluler sehingga radikal bebas tidak dapat mengambil elektron lipid dalam membran sel yang sehat. Penghambatan radikal lipoperoksidasi *t*-butil hidroperoksida dari mikrosomal dan membran mitokondria oleh ekstrak daun yakon memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar  $22,15 - 465,3$   $\mu\text{g/mL}$  [27];  $0,51 \pm 0,05 - 1,26 \pm 0,05$  mg/mL [19]. Penyebab perbedaan besar pada hasil uji tersebut masih sama dan berkaitan dengan penyebab pada DPPH dan superoksida yaitu mengenai total fenolik yang berbeda dari keduanya. Dimana total fenolik yang besar menunjukkan nilai  $IC_{50}$  kecil karena efektifitas peredaman semakin besar.

Ekstrak daun yakon menunjukkan peningkatan aktivitas antioksidan lain yaitu pengikatan radikal galvinoksil yang bergantung pada konsentrasi. Galvinoksil merupakan radikal stabil yang digunakan dalam pengukuran resonansi spin elektron [29]. Aktivitas penghambatan radikal galvinoksil dari daun yakon sebesar  $3,06 \pm 0,15 \mu\text{g/mL}$  [8]. Ada radikal lain yang telah teruji aktivitas pengikatan oleh ekstrak daun yakon yaitu radikal ABTS (2,2-azinobis-3-etil benzothiazolin-asam sulfonat), radikal kation stabil yang mempunyai nilai  $\text{IC}_{50}$  sebesar  $23,7 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ . ABTS telah banyak digunakan untuk menyeleksi radikal dari antioksidifikasi lipofilik dan hidrofobik yang bertanggung jawab atas kemampuan donor proton [8]. Ada juga radikal CPZ dimana ekstrak daun juga terbukti mampu meningkatkan aktivitas penghambatannya sebesar  $475 \pm 13 \mu\text{g/mL}$  [8]. Ekstrak tidak dapat menghilangkan radikal ketil fenilglioksilat, namun mampu memperlambat pembentukannya [27].

Potensi antioksidan dalam daun yakon mampu memberikan aktivitas *radical scavenging* terhadap spesies oksigen reaktif (ROS). ROS telah dilaporkan terlibat dalam proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, perkembangan siklus sel, dan angiogenesis. Oleh karena itu, menekan ROS mungkin merupakan strategi yang berguna dalam pengobatan kanker [30]. Kemampuan meredam radikal bebas dari daun yakon dapat dimanfaatkan lebih jauh sebagai pelindung tubuh dari berbagai penyakit kronis yang disebabkan spesies oksigen reaktif lain seperti penuaan dini, jantung koroner, alzheimer, dan lain sebagainya [4], [5].

#### **Antidibates dan aktivitas hiperglikemik**

Diabetes mellitus tipe I ataupun II disebabkan karena rusaknya sel-sel pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin dan hilangnya kontrol kadar glukosa darah. Salah satu akibat hiperglikemia pada penderita diabetes dapat meningkatnya spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif semakin memburuk. Pengobatan diabetes mellitus tipe I ataupun II dapat dilakukan menggunakan ekstrak daun yakon melalui dua jalur yaitu perbaikan sel pankreas yang rusak melalui perbaikan enzim antioksidan, serta peningkatan aktivitas antihiperglikemia [6], [22], [31].

Menurut [19] daun yakon memiliki efek sebagai antidiabetes melalui mekanisme sebagai

agen perbaikan sel pankreas guna pembentukan insulin serta mampu meredam radikal bebas yang menyebabkan kerusakan pada sel pankreas. Flavonoid dan senyawa fenolik daun yakon menurunkan aktivitas radikal penyebab stres oksidatif dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (katalase, superoksida dismutase, dan glutathione peroksidase) serta menghambat kinerja enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase sehingga metabolisme glukosa dapat menuju normal kembali. Asam trikafeoilaladarat telah terbukti memiliki aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase yang kuat [32].

Penurunan kadar glukosa darah dan kenaikan insulin tikus diabetes diuji menggunakan 10 ekor tikus/ grup yang diinduksi streptozotisin 40 mg/kg berat badan lalu diberikan ekstrak hidroetanol daun yakon sebanyak 100 mg/ kg berat badan selama 30 hari. Hasilnya menurunkan kadar glukosa darah sebesar 63,39% dan meningkatkan insulin sebesar 49,30% [33]. Kadar glukosa pada tikus menurun dari 400 mg/dL menjadi 100 mg/dL serta meningkatkan kadar insulin tikus diabetes dari 25 pmol/L menjadi 30 pmol/L [6]. Hasil tersebut menunjukkan bahwa daun yakon dapat memperbaiki sel pankreas rusak pada tikus yang diinduksi streptozotisin [22]. Aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase ekstrak daun yakon memiliki nilai  $\text{IC}_{50}$  sebesar  $0,26 \pm 0,02 \text{ mg/mL}$ , sedangkan  $\alpha$ -glukosidase menghasilkan nilai  $\text{IC}_{50}$  sebesar  $1,30 \pm 0,04 \text{ mg/mL}$  [19].

Mekanisme antidiabetes kedua yaitu melalui peningkatan aktivitas antihiperglikemia melalui senyawa asam kafeat, asam klorogenat dan 3 asam dikafeoilkuinat yang terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa. Asam kafeat dapat menurunkan kadar glukosa plasma pada tikus diabetes [34]. Senyawa asam klorogenat meningkatkan kemampuan tubuh dalam metabolisme glukosa dan memperbaiki resistensi insulin (kondisi sel tubuh tidak dapat menggunakan gula darah dengan baik akibat terganggunya respon tubuh terhadap insulin) pada tubuh penderita obesitas dan telah terbukti sebagai inhibitor kompetitif glukosa-6-fosfatase yang mengurangi produksi glukosa [35], [36]. Senyawa enhidrin dapat mengurangi glukosa post-prandial (kadar glukosa darah setelah 2 jam pemberian beban glukosa atau makanan) dan digunakan pada pengobatan tikus diabetes sehingga daun yakon berpotensi digunakan sebagai perawatan dalam penanganan penyakit



diabetes melalui aktivitas antihiperqlikemia [37]. Ekstrak daun yakon tidak hanya meningkatkan insulin namun juga mampu menghambat proses glikogenolisis yang merupakan proses pemecahan glikogen menjadi glukosa didalam hati dan glukoneogenesis yang merupakan suatu proses sintesis glukosa akibat adanya senyawa sonchifolin, polimatin B, enhidrin dan uvedalin [38].

Aktivitas antihiperqlikemia daun yakon dilakukan pengujian pada isolat hati tikus hepatosit dengan model kultur primer hepatosit tikus. Setelah 4, 24 dan 48 jam inkubasi (konsentrasi yang diuji (1, 10, 100, dan 1000) mg / ml) hasilnya tidak ada toksisitas yang signifikan tercatat setelah 4 dan 24 jam. Setelah 48 jam fraksi organik 1 dan 2 menunjukkan sitotoksitas yang signifikan pada konsentrasi tertinggi (viabilitas masing-masing 26,5% dan 57,3%,) [31].

#### **Antikanker**

Didalam daun yakon mengandung senyawa yang berperan sebagai antikanker yaitu uvedafolin, enhidrin, sonchifolin, enhidrofolin, uvedalin, dan polimatin B. Mekanisme kerja dari senyawa tersebut bersifat kemopreventif (upaya untuk mencegah, menunda ataupun melawan perkembangan sel kanker menggunakan bahan alam, sintetis, atau keduanya) terhadap sel [39]. Terdapat 3 tahap pencegahan yaitu primer, sekunder, dan tersier. Pada tahap primer senyawa fenolik menghambat mutasi dan inisiasi sel kanker baik secara ekstraseluler maupun interseluler, menghambat promotor tumor dengan memodifikasi transport transmembran, modulasi metabolisme, menghalangi replikasi spesies reaktif sel kanker, detoksifikasi, mempertahankan dan memperbaiki struktur DNA, dan mengontrol ekspresi gen. Secara sekunder senyawa fenolik menghambat proses tumor jinak menjadi ganas misalnya dengan menghambat angiogenesis. Pencegahan tersier dilakukan dengan cara pencegahan relapse, invasi, dan metastatis atau induksi apoptosis sel kanker yang menyebabkan sel kanker mati [40].

Penghambatan perkembangan siklus sel merupakan hal terpenting dalam mengontrol perkembangan sel kanker. Ekstrak daun yakon menghambat proliferasi dan migrasi sel sehingga dapat menginduksi nekrosis sel kanker. Telah dibuktikan bahwa sesquiterpen lakton daun yakon dapat menginduksi apoptosis melalui

peningkatan aktivasi caspase-3/7 didukung dengan bukti analisis morfologi, pelepasan laktat dehidrogenase dan penghambatan sintesis DNA. Sesquiterpen lakton dapat menghambat aktivasi protein pengikat NF- $\kappa$ B [20]. Uvedafolin menyebabkan terjadinya sitotoksitas pada sel HeLa melalui induksi apoptosis dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 2,96  $\mu$ M dan 1,69  $\mu$ M dengan waktu pengamatan selama 24 dan 48 jam [20]. Pada kanker serviks, enhidrin memiliki mekanisme berbeda karena aktivitas caspase-3/7 enhidrin lebih rendah daripada uvedalin dan sonchifolin meskipun sitotoksitas enhidrin menunjukkan nilai terbesar [20].

Selain itu sel kanker daun yakon juga telah diuji pada beberapa jenis sel kanker lain, yaitu sel HT-29 (kanker usus besar), MCF-7 (kanker payudara), dan HDFn (dermal fibroblas normal manusia) IC<sub>50</sub> masing-masing sel adalah sebesar (32,08; 37,44; 23,77)  $\mu$ g/mL untuk sel MCF-7. (116,96; 122,00; 14,32)  $\mu$ g/mL untuk sel HT-29. (252,23; 601,82; 678,76)  $\mu$ g/mL untuk sel HDFn dengan menggunakan perbedaan pelarut sebagai variabel pengujian [39]. Pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi besar senyawa fenolik yang terekstrak dari sampel. Pada sel kanker hati manusia (HepG2) aktivitas inhibisi sel HepG2 dinyatakan dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 58,2 $\pm$ 1,9  $\mu$ g/mL [41].

#### **Antimikroba**

Pemanfaatan daun yakon sebagai antimikroba khususnya antibakteri dan antijamur belum biasa digunakan namun senyawa sesquiterpen lakton teridentifikasi didalamnya. Sesquiterpen lakton merupakan suatu senyawa yang telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba. Ada 6 tipe melampolid sesquiterpen lakton teridentifikasi dari daun yakon dan telah teruji aktivitas antimikrobanya yaitu enhidrin, uvedalin, fluktuanin, sonchifolin, asam metil ester 8b-metakriloiloksimelampolid-14-oat, dan asam metil ester 8b-tigloiloksimelampolid-14-oat. Fluktuanin memiliki aktivitas antibakteri terbesar yang disebabkan adanya gugus asetoksi sedangkan aktivitas antijamur terbesar diakibatkan senyawa asam metil ester 8b-metakriloiloksimelampolid-14-oat [42], [43].

Asam *en*-kaurenoat dalam daun yakon ikut berperan sebagai antimikroba. Senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur, khususnya pada

mikroorganisme gram positif. Pada mikroorganisme gram negatif ekstrak daun yakon tidak dapat bekerja secara signifikan [42]. Bakteri yang telah terbukti dapat dihambat perkembangannya yaitu *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* [44]. Jamur yang telah teruji dapat dihambat perkembangannya yaitu *Pyricularia oryzae* (jamur penyebab penyakit padi hancur) [7], [43] dan *T. rubrum* [44]. Beberapa penelitian yang membuktikannya yaitu ekstrak air dan organik dari daun yakon menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* [42]. Enhidrin dapat dianggap sebagai senyawa antibakteri yang mampu menghambat perkembangan 2 strain *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* ATCC 33591, ATCC 25923 [45].

Asam klorogenat adalah senyawa golongan fenolik yang juga mempunyai aktivitas antibakteri. Mekanisme senyawa fenolik sebagai zat antibakteri adalah meracuni protoplasma, merusak dan menembus dinding sel yang menyebabkan kebocoran sel, serta mengendapkan protein sel bakteri pada konsentrasi tinggi, sedangkan pada konsentrasi rendah, menghambat sintesis enzim yang esensial. Senyawa fenol mampu memutuskan ikatan silang peptidoglikan dalam upayanya menerobos dinding sel. Terjadinya kerusakan pada membran sel berakibat terhambatnya aktivitas dan biosintesis enzim-enzim spesifik yang diperlukan dalam reaksi metabolisme [46].

### Antiinflamasi

Inflamasi merupakan respon alami tubuh yang disebabkan mediator pro inflamasi akibat adanya kerusakan jaringan. Senyawa fenolik pada daun yakon dapat berpotensi sebagai peredam terjadinya inflamasi. Sesquiterpen lakton merupakan inhibitor faktor DNA transkripsi NF-kB melalui interaksi langsung dengan proses alkilasi serta mencegah pengikatan DNA. Senyawa uvedalin mengikat faktor DNA transkripsi NF-kB yang berfungsi sebagai pengatur pusat respon imun dan inflamasi manusia dengan mengatur transkripsi mediator pro inflamasi seperti sitokin, NOS (sintase oksida nitrat), siklooksigenase-II, imunoreseptor, faktor pertumbuhan hematopoietik misalnya eitropoietin, serta adanya adesi molekul pada sel [47]. Nekrosis tumor merupakan salah satu contoh penyakit akibat inflamasi yang disebabkan

adanya mediator pro inflamasi NOS (sintase oksida nitrat), siklooksigenase-II, beta interleukin-1, TNF- $\alpha$  dan PGE<sub>2</sub> [10], [48]. Penelitian mengenai pengikatan faktor DNA transkripsi NF-kB telah dilakukan pada sel leukaemia dan sel makrofag dan memberikan nilai inhibisi sel masing-masing sebesar 2,5 dan 5  $\mu$ M [47].

Inflamasi merupakan faktor penting pada penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer atau demensia. Ekstrak daun yakon secara signifikan mampu menurunkan mediator pro inflamasi NO yang berlebih pada tikus yang diinduksi LPS. Kerusakan jaringan di daerah *gyrus dentat* dan *cornu amonis* dari hipokampus diotak berkurang [48]. LPS menyebabkan sekresi pro sitokin seperti iNOS, COX-2, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$  berlebihan diotak yang berakibat gangguan sel saraf atau kematian sel saraf dan peradangan saraf [49].

Ekstrak daun yakon mampu mengobati edema akibat inflamasi pada organ dengan cara mengurangi migrasi edema dan neutrofil ketempat inflamasi. Mediator pro inflamasi TNF- $\alpha$  dan PGE-2 meningkat dengan adanya edema namun ekstrak daun yakon mampu menurunkannya, selain itu ekstrak juga menghambat NOS. NOS diproduksi berlebihan oleh iNOS sebagai respon terhadap sitokin dan LPS pemicu terjadinya edema. Penelitian antiinflamasi mengenai edema telah dilakukan pada telinga tikus dengan menggunakan variabel perbedaan pelarut yang digunakan untuk proses ekstraksi yaitu aquades, polar, dan ekstrak kedua aquades. Pengujian memberikan hasil ekstrak mampu meredam inflamasi yang terjadi sebesar 25,9 %, 44,1 %, dan 42,7 % [10].

### EFEK TOKSIK SERTA KEAMANAN DAUN YAKON

Potensi daun yakon sebagai kandidat obat baru telah diteliti mengenai efek toksik senyawa yang dimiliki. Di Indonesia uji toksisitas untuk mengetahui keamanan suatu tanaman yang berpotensi menjadi obat dilaksanakan sesuai peraturan BPOM No. 7 tahun 2014 tentang pedoman uji toksisitas pra klinik secara *in vivo* [50]. Dalam studi toksisitas uji *in vivo* berbeda dengan uji *in vitro*, efek dari dosis oral tergantung pada ketersediaan hayati sistemik dan metabolisme hati, serta proses farmakokinetik yang tidak ada dalam model kultur sel [51]. Untuk itu sebelum dilakukan pengujian,

pengecekan awal kondisi media dan hewan uji harus dilakukan dengan teliti.

Pada pengobatan penyakit kanker secara *in vitro*, isolat sel normal dibandingkan dengan isolat sel kanker dan diberikan ekstrak daun yakon. Pengujian tersebut memberikan hasil pada sel normal tidak terdapat aktivitas sitotoksik apapun. Aktivitas sitotoksik yang signifikan daun yakon hanya terjadi pada proses pengobatan sel kanker dikarenakan hasil uji  $IC_{50}$  aktivitas ekstrak daun yakon sebagai antikanker berbeda terhadap sel normal. Pada salah satu sel kanker yaitu sel kanker payudara sebesar 32,08  $\mu\text{g/ml}$  dan pada sel normal sebesar 252,23  $\mu\text{g/ml}$ . Senyawa fenolik hanya mengikat protein didalam mitokondria sel kanker sehingga melindungi sel yang normal. Pada sel normal senyawa fenolik justru berperan dalam melindunginya dari ancaman diluar seperti radikal bebas [39]. Hal yang sama ditunjukkan pada pengujian aktivitas sitotoksik daun yakon pada sel kanker hati (HepG2) dan sel normal hati manusia (HEK 239). Hasilnya sel HEK 239 tidak mengalami perubahan yang signifikan dan tidak memberikan efek toksik pada sel normal yang duji [41].

Secara *in vivo* keamanan konsumsi daun yakon dievaluasi pertama kali dengan uji toksisitas akut. Pemberian ekstrak daun yakon selama 8 minggu pada tikus diabetes memberikan hasil yang efektif tanpa memberikan efek samping yang bersifat toksik pada hewan coba [37]. Percobaan toksisitas akut setelahnya juga dilakukan pada tikus diabetes yang diberikan ekstrak daun yakon dan isolat senyawa enhidrin dari daun yakon secara oral selama 90 hari. Setelah pemberian selama 14 hari tidak ada tanda-tanda toksisitas atau kematian yang tercatat serta tidak menyebabkan perubahan hematologi, biokimia dan histologis tubuh tikus [52]. Hasil sama ditunjukkan penelitian [53] bahwa pengobatan menggunakan daun yakon selama 4 minggu tidak memberikan efek yang buruk, bahkan mampu memberikan efek menyembuhkan yang signifikan.

Penggunaan ekstrak daun yakon dalam jangka panjang memang disarankan aman sampai batas yang diteliti, salah satunya dosis efektif pada efek hipoglikemia yaitu 0,14 g daun yakon/kg bb tikus. Sampai 100 kali dosis efektif tersebut dinaikkan setelah 14 hari tidak ada tanda-tanda toksisitas atau kematian yang tercatat, namun menurut [49] pemberian oral berkepanjangan selama 90 hari dari ekstrak pertama daun yakon

dengan konsentrasi sebesar 2% dan ekstrak kedua daun dikaitkan dengan kerusakan ginjal karena adanya sesquiterpen lakton dan flavonoid sebagai 3-*O*-metilkuersetin dalam ekstrak. Efek menyembuhkan setelah pengobatan selama 30 hari bersifat reversibel dan kemungkinan diakibatkan cedera ginjal yang disebabkan oleh toksisitas yakon.

Perbedaan hasil penelitian tingkat efek samping atau toksisitas yang ditimbulkan oleh ekstrak senyawa tanaman obat bergantung pada banyak faktor kompleks diantaranya spesies hewan uji, jumlah hewan uji, cara pemberian sampel, pemilihan dosis sampel, efek samping sampel, teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan [54]. Kondisi sampel turut berpengaruh terhadap ketersediaan senyawa didalamnya seperti waktu panen dan lama penyimpanan pasca panen sampel yang berbeda akan memberikan total senyawa fenolik yang berbeda pula [55], [56].

## KESIMPULAN

Daun yakon mengandung senyawa fenolik dari golongan asam klorogenat (dan asam kafeat beserta derivatnya), flavonoid, sesquiterpen lakton dan terpenoid. Kandungan senyawa didalam daun yakon dipengaruhi oleh waktu panen. Normalnya semakin tua daun maka semakin tinggi kadar senyawa fenoliknya, namun faktor eksternal dan internal perkembangan daun dapat mempengaruhi hasilnya. Daun yakon memiliki berbagai efek farmakologis seperti antioksidan, antidiabetes, antimikroba, antiinflamasi, antikolinesterase, memiliki aktivitas spermatogenesis, hiperglikemik, serta perlindungan terhadap ginjal. Pemanfaatan daun yakon harus diperhatikan proses pengolahan serta kondisi metabolisme organ target agar tidak menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya ucapkan kepada Prof. Dr. Leny Yuanita, M.Kes selaku dosen pembimbing skripsi yang berkenan mengarahkan dan membimbing dalam proses penyusunan artikel ini. Kepada Ibu Prof. Dr. Titik Taufikurohmah, S.Si., M.Si. dan Ibu Mirwa Adiprahara Anggarani, S.Si., M.Si. selaku reviewer artikel saya, terima kasih atas kritik dan saran yang membangun untuk artikel ini sehingga dapat tersusun dengan lebih baik.



## DAFTAR PUSTAKA

- [1] G. F. Padilla-González, M. Frey, J. Gómez-Zeledón, F. B. Da Costa, dan O. Spring, "Metabolomic and gene expression approaches reveal the developmental and environmental regulation of the secondary metabolism of yacón (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae)," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, hal. 1–15, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-49246-2.
- [2] Y. Yuan, K. K. Win Aung, X. K. Ran, X. T. Wang, D. Q. Dou, dan F. Dong, "A new sesquiterpene lactone from yacón leaves," *Nat. Prod. Res.*, vol. 31, no. 1, hal. 43–49, 2017, doi: 10.1080/14786419.2016.1212028.
- [3] D. J. Bhuyan dan A. Basu, "Phenolic compounds: Potential Health Benefits and Toxicity," 2017, hal. 27–59.
- [4] G. R. Battu *et al.*, "Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activity of *Euphorbia heyneana* Spreng," *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 1, no. SUPPL. 2, hal. S191–S194, 2011, doi: 10.1016/S2221-1691(11)60154-8.
- [5] I. F. F. Benzie dan J. J. Strain, "The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay," vol. 76, hal. 70–76, 1996.
- [6] K. C. Dos Santos *et al.*, "Yacón (*Smallanthus sonchifolius*) Leaf Extract Attenuates Hyperglycemia and Skeletal Muscle Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats," *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/6418048.
- [7] F. Lin, M. Hasegawa, dan O. Kodama, "Purification and identification of antimicrobial sesquiterpene lactones from yacón (*Smallanthus sonchifolius*) leaves," *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 67, no. 10, hal. 2154–2159, 2003, doi: 10.1271/bbb.67.2154.
- [8] S. Sugahara *et al.*, "Antioxidant Effects of Herbal Tea Leaves from Yacón (*Smallanthus sonchifolius*) on Multiple Free Radical and Reducing Power Assays, Especially on Different Superoxide Anion Radical Generation Systems," vol. 80, no. 11, 2015, doi: 10.1111/1750-3841.13092.
- [9] B. Simonovska, I. Vovk, S. Andrenšek, K. Valentová, dan J. Ulrichová, "Investigation of phenolic acids in yacón (*Smallanthus sonchifolius*) leaves and tubers," *J. Chromatogr. A*, vol. 1016, no. 1, hal. 89–98, 2003, doi: 10.1016/S0021-9673(03)01183-X.
- [10] R. B. Oliveira *et al.*, "Topical anti-inflammatory activity of yacón leaf extracts," *Brazilian J. Pharmacogn.*, vol. 23, no. 3, hal. 497–505, 2013, doi: 10.1590/S0102-695X2013005000032.
- [11] N. Contreras-Puentes dan A. Alviñ-Amador, "Hypoglycaemic Property of Yacón (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. and Hendl.) H. Robinson): A Review," *Pharmacogn Rev*, vol. 14, no. 27, hal. 37–44, 2020, [Daring]. Tersedia pada: 10.5530/phrev.2020.14.7.
- [12] Y. Kitai, X. Zhang, Y. Hayashida, Y. Kakehi, dan H. Tamura, "Induction of G2/M arrest and apoptosis through mitochondria pathway by a dimer sesquiterpene lactone from *Smallanthus sonchifolius* in HeLa cells," *J. Food Drug Anal.*, vol. 25, no. 3, hal. 619–627, 2017, doi: 10.1016/j.jfda.2016.10.005.
- [13] R. Akula dan R. Gokare, "Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants," *Plant Signal. Behav.*, vol. 6, hal. 1720–1731, Nov 2011, doi: 10.4161/psb.6.11.17613.
- [14] S. Graefe, M. Hermann, I. Manrique, S. Golombek, dan A. Buerkert, "Effects of post-harvest treatments on the carbohydrate composition of yacón roots in the Peruvian Andes," *F. Crop. Res.*, vol. 86, no. 2–3, hal. 157–165, 2004, doi: 10.1016/j.fcr.2003.08.003.
- [15] B. L. Sampaio, R. Edrada-ebel, F. Batista, dan D. Costa, "Effect of the environment on the secondary metabolic profile of *Tithonia diversifolia*: a model for environmental metabolomics of plants," *Nat. Publ. Gr.*, vol. 2, no. July, 2016, doi: 10.1038/srep29265.
- [16] Y. Li, D. Kong, Y. Fu, M. R. Sussman, dan H. Wu, "The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants," *Plant Physiol. Biochem.*, vol. 148, no. December 2019, hal. 80–89, 2020, doi: 10.1016/j.plaphy.2020.01.006.

- [17] M. Uddin, "Environmental Factors on Secondary Metabolism of Medicinal Plants," *Acta Sci. Pharm. Sci.*, vol. 3, hal. 34–46, Jul 2019, doi: 10.31080/ASPS.2019.03.0338.
- [18] B. M. R. Ferreira, J. L. A. Dagostin, E. F. de Andrade, T. A. Takashina, L. de S. N. Ellendersen, dan M. L. Masson, "Relationship Between Parameters of Development and Functional Compounds of Yacon Leaves," *Brazilian Arch. Biol. Technol.*, vol. 62, 2019, doi: 10.1590/1678-4324-2019180439.
- [19] D. Russo, P. Valentão, P. B. Andrade, E. C. Fernandez, dan L. Milella, "Evaluation of antioxidant, antidiabetic and anticholinesterase activities of smallanthus sonchifolius landraces and correlation with their phytochemical profiles," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 8, hal. 17696–17718, 2015, doi: 10.3390/ijms160817696.
- [20] S. M. Honoré, S. B. Genta, S. Serafina Sánchez, dan S. Sánchez, "Smallanthus sonchifolius ( Yacon ) leaves: an emerging source of compounds for diabetes management," *J. Res. Biol. J. Res. Biol. An Int. Sci. Res. J. J. Res. Biol. An Int. Sci. Res. J.*, vol. 5, no. January, hal. 21–42, 2015.
- [21] J. S. Park dan K. Han, "The spermatogenic effect of yacon extract and its constituents and their inhibition effect of testosterone metabolism," *Biomol. Ther.*, vol. 21, no. 2, hal. 153–160, 2013, doi: 10.4062/biomolther.2012.093.
- [22] M. R. Yan, R. Welch, E. C. Rush, X. Xiang, dan X. Wang, "A sustainable wholesome foodstuff; health effects and potential dietotherapy applications of yacon," *Nutrients*, vol. 11, no. 11, hal. 1–16, 2019, doi: 10.3390/nu11112632.
- [23] Y. Cao, Z. F. Ma, H. Zhang, Y. Jin, Y. Zhang, dan F. Hayford, "Phytochemical propertieess and nutrigenomic implications of yacon as a potential source of prebiotic: Current evidence and future directions," *Foods*, vol. 7, no. 4, 2018, doi: 10.3390/foods7040059.
- [24] K. Valentova, L. Cvak, A. Muck, J. Ulrichova, dan V. Simanek, "Antioxidant activity of extracts from the leaves of Smallanthus sonchifolius," *Eur. J. Nutr.*, vol. 42, no. 1, hal. 61–66, 2003, doi: 10.1007/s00394-003-0402-x.
- [25] E. F. de Andrade, R. de Souza Leone, L. N. Ellendersen, dan M. L. Masson, "Phenolic profile and antioxidant activity of extracts of leaves and flowers of yacon (*Smallanthus sonchifolius*)," *Ind. Crops Prod.*, vol. 62, hal. 499–506, 2014, doi: 10.1016/j.indcrop.2014.09.025.
- [26] A. Rohman dan S. Riyanto, "Aktivitas Antioksidan Buah Mengkudu," *Agritech*, vol. 25, no. 3, hal. 131–136, 2005.
- [27] K. Valentová, F. Šeršeň, dan J. Ulrichová, "Radical scavenging and anti-lipoperoxidative activities of Smallanthus sonchifolius leaf extracts," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 53, no. 14, hal. 5577–5582, 2005, doi: 10.1021/jf050403o.
- [28] F. Salvemini, A. Franzé, A. Iervolino, S. Filosa, S. Salzano, dan M. V. Ursini, "Enhanced glutathione levels and oxidoresistance mediated by increased glucose-6-phosphate dehydrogenase expression," *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 5, hal. 2750–2757, 1999, doi: 10.1074/jbc.274.5.2750.
- [29] R. W. A. Havenith, G. A. De Wijs, J. J. Attema, N. Niermann, S. Speller, dan R. A. De Groot, "Theoretical study of the stable radicals galvinoxyl, azagalvinoxyl and wurster's blue perchlorate in the solid state," *J. Phys. Chem. A*, vol. 112, no. 33, hal. 7734–7738, 2008, doi: 10.1021/jp801987d.
- [30] S. Kumari, A. K. Badana, G. Murali Mohan, G. Shailender, dan R. R. Malla, "Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival," *Biomark. Insights*, vol. 13, 2018, doi: 10.1177/1177271918755391.
- [31] K. Valentová, A. Moncion, I. De Waziers, dan J. Ulrichová, "The effect of Smallanthus sonchifolius leaf extracts on rat hepatic metabolism," *Cell Biol. Toxicol.*, vol. 20, no. 2, hal. 109–120, 2004, doi: 10.1023/B:CBTO.0000027931.88957.80.
- [32] S. Terada, K. Ito, A. Yoshimura, N. Noguchi, dan T. Ishida, "The constituents relate to anti-oxidative and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities in Yacon aerial part extract," *Yakugaku Zasshi*, vol. 126, no. 8, hal. 665–669, 2006, doi:

- 10.1248/yakushi.126.665.
- [33] K. C. Dos Santos *et al.*, "Recovery of cardiac remodeling and dysmetabolism by pancreatic islet injury improvement in diabetic rats after yacon leaf extract treatment," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/1821359.
- [34] F. L. Hsu, Y. C. Chen, dan J. T. Cheng, "Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats," *Planta Med.*, vol. 66, no. 3, hal. 228–230, 2000, doi: 10.1055/s-2000-8561.
- [35] D. V. Rodriguez de Sotillo dan M. Hadley, "Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: Cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 13, no. 12, hal. 717–726, 2002, doi: 10.1016/S0955-2863(02)00231-0.
- [36] K. W. Ong, A. Hsu, dan B. K. H. Tan, "Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 85, no. 9, hal. 1341–1351, 2013, doi: 10.1016/j.bcp.2013.02.008.
- [37] S. B. Genta, W. M. Cabrera, M. I. Mercado, A. Grau, C. A. Catalán, dan S. S. Sánchez, "Hypoglycemic activity of leaf organic extracts from *Smallanthus sonchifolius*: Constituents of the most active fractions," *Chem. Biol. Interact.*, vol. 185, no. 2, hal. 143–152, 2010, doi: 10.1016/j.cbi.2010.03.004.
- [38] J. C. Sujono, H. A. T. F. Hayati, dan N. S. Sidiq H, "Efek Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin," *Pros. Simp. Nas. Peluang dan Tantangan Obat Tradit. dalam Pelayanan Kesehatan. Form.*, hal. 1–13, 2014.
- [39] P. M. Rachele, S. V. Warren, dan G. O. Glenn, "In vitro cytotoxic potential of Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) against HT-29, MCF-7 and HDFn cell lines," *J. Med. Plants Res.*, vol. 11, no. 10, hal. 207–217, 2017, doi: 10.5897/jmpr2016.6205.
- [40] N. Ullah *et al.*, "Green tea phytochemicals as anticancer: A review Asian Pacific Journal of Tropical Disease," *Asian Pacific J. Trop. Dis.*, vol. 6, no. 4, hal. 330–336, 2016, doi: 10.1016/S2222-1808(15)61040-4.
- [41] P. P. Myint, T. T. P. Dao, dan Y. S. Kim, "Anticancer activity of *smallanthus sonchifolius* methanol extract against human hepatocellular carcinoma cells," *Molecules*, vol. 24, no. 17, 2019, doi: 10.3390/molecules24173054.
- [42] H. Joung *et al.*, "Antibacterial and synergistic effects of *Smallanthus sonchifolius* leaf extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* under light intensity," *J. Nat. Med.*, vol. 64, no. 2, hal. 212–215, 2010, doi: 10.1007/s11418-010-0388-7.
- [43] A. Inoue *et al.*, "Antifungal melampolides from leaf extracts of *Smallanthus sonchifolius*," *Phytochemistry*, vol. 39, no. 4, hal. 845–848, 1995, doi: 10.1016/0031-9422(95)00023-Z.
- [44] E. P. Padla, L. T. Solis, dan C. Y. Ragasa, "Antibacterial and antifungal properties of ent-kaurenoic acid from *Smallanthus sonchifolius*," *Chin. J. Nat. Med.*, vol. 10, no. 6, hal. 408–414, 2012, doi: 10.1016/S1875-5364(12)60080-6.
- [45] J. G. Choi *et al.*, "Antimicrobial activity of the constituents of *Smallanthus sonchifolius* leaves against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 14, no. 12, hal. 1005–1009, 2010.
- [46] Z. Lou, H. Wang, S. Zhu, C. Ma, dan Z. Wang, "Antibacterial activity and mechanism of action of chlorogenic acid," *J. Food Sci.*, vol. 76, no. 6, 2011, doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02213.x.
- [47] K. Schorr, I. Merfort, F. B. Da, D. De Química, A. Bandeirantes, dan R. Preto, "Natural Product Communications A Novel Dimeric Melampolide and Further Terpenoids," 2007.
- [48] S. Baek, N. H. Choi, K.-P. Lee, H. Jhun, dan J. Kim, "*Smallanthus sonchifolius* leaf attenuates neuroinflammation," *J. Exerc. Nutr. Biochem.*, vol. 22, no. 2, hal. 31–35, 2018, doi: 10.20463/jenb.2018.0014.
- [49] R. B. De Oliveira *et al.*, "Renal toxicity caused by oral use of medicinal plants: The yacon example," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 133, no. 2, hal. 434–441, 2011, doi: 10.1016/j.jep.2010.10.019.
- [50] H. Hairunnisa, "Sulitnya Menemukan



- Obat Baru di Indonesia,” *Farmasetika.com (Online)*, vol. 4, no. 1, hal. 16, 2019, doi: 10.24198/farmasetika.v4i1.22517.
- [51] S. S. Singh, “Preclinical Pharmacokinetics : An Approach Towards Safer and Efficacious Drugs,” hal. 165–182, 2006.
- [52] C. S. Barcellona, W. M. Cabrera, S. M. Honoré, M. I. Mercado, S. S. Sánchez, dan S. B. Genta, “Safety assessment of aqueous extract from leaf *Smallanthus sonchifolius* and its main active lactone, enhydrin,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 144, no. 2, hal. 362–370, 2012, doi: 10.1016/j.jep.2012.09.021.
- [53] S. M. Honoré, W. M. Cabrera, S. B. Genta, dan S. S. Sánchez, “Protective effect of yacon leaves decoction against early nephropathy in experimental diabetic rats,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 50, no. 5, hal. 1704–1715, 2012, doi: 10.1016/j.fct.2012.02.073.
- [54] N. Ogose, M. Hirochi, T. Ebata, dan Y. Katsumata, “Reproduction study in rats treated orally with yacon extracts,” *Japanese Pharmacol. Ther.*, vol. 37, hal. 511–519, Jan 2009.
- [55] Z. Xiang *et al.*, “Anti-diabetes constituents in leaves of *Smallanthus sonchifolius*,” *Nat. Prod. Commun.*, vol. 5, no. 1, hal. 95–98, 2010.
- [56] D. Russo *et al.*, “Antioxidant activities and quali-quantitative analysis of different *Smallanthus sonchifolius* [(Poepp. and Endl.) H. Robinson] landrace extracts,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 29, no. 17, hal. 1673–1677, 2015, doi: 10.1080/14786419.2014.990906.

