

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gaya hidup yang dipengaruhi oleh era modern yang terjadi saat ini menggiring seseorang memiliki kebiasaan yang kurang sehat. Rendahnya aktivitas fisik dan makanan instan yang padat energi dan tinggi lemak tidak jarang menjadi suatu pilihan gaya hidup modern. Padahal asupan makan yang salah dapat berujung pada penyakit degeneratif yang merugikan. Beberapa hasil penelitian menyebutkan bahwa penyakit degeneratif tersebut saat ini tidak hanya menyerang kelompok lansia saja, tetapi juga masyarakat usia produktif sudah mengalami beberapa penyakit degeneratif, seperti hipertensi, jantung koroner, stroke, dan diabetes mellitus (Nurohmi dkk., 2016).

Menurut WHO (Organisasi Kesehatan Dunia) di tahun 2003 terdapat lebih dari 200 juta orang penderita *diabetes mellitus* di dunia dan angka ini diperkirakan akan bertambah menjadi 333 juta orang di tahun 2025 (Maliangkay, Rumondor dan Walean, 2018). Prevalensi diabetes global untuk semua umur diperkirakan sebesar 2,8% (171 juta) pada tahun 2000 dan meningkat menjadi 4,4% (366 juta) pada tahun 2030 (Mustafa dkk., 2013). Dekade belakangan ini *diabetes mellitus* telah menjangkiti sekitar 140 juta orang di dunia. Tahun 2010 kemarin diperkirakan telah menjangkiti sekitar 220 juta orang penduduk dunia (Asmara, Rahardjo dan Dwirahardjo, 2015). Menurut International Diabetes Federation (IDF) negara berkembang seperti Indonesia menempati urutan ke-4 jumlah penderita *diabetes mellitus* setelah India, Cina dan Amerika Serikat (Maliangkay, Rumondor dan Walean, 2018). Estimasi jumlah diabetes

Indonesia tahun 2000 sebesar 8,4 juta dan diperkirakan meningkat menjadi 21,3 juta pada 2030 (Mustafa dkk., 2013). Penderita diabetes di Jawa Timur mencapai 605.974 orang pada tahun 2013 (Nurmawati, 2017).

Data hasil Riset kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan bahwa proporsi penduduk ≥ 15 tahun dengan *diabetes mellitus* (DM) adalah 6,9%. DM berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,1%. Prevalensi DM pada perempuan cenderung lebih tinggi dari pada laki-laki (Nurohmi dkk., 2016). Pada tahun 2014, penderita *diabetes melitus* mencapai 9% dari populasi dunia yang berusia 18 tahun ke atas. Di Indonesia sendiri pada tahun 2014, prevalensi diabetes pada usia dewasa (20-79 tahun) adalah 5,8% dengan total penderita diabetes sebanyak 9 juta jiwa dan 4,8 juta kasus diabetes yang tidak terdiagnosa (Susilawati dkk., 2016).

Diabetes diturunkan dari bahasa Yunani yaitu *diabêtês* yang berarti pipa air melengkung (*syphon*). Diabetes dinyatakan sebagai keadaan di mana terjadi produksi urin yang melimpah pada penderita. *Diabetes mellitus* adalah sindrom kompleks yang terkait dengan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dengan ciri-ciri hiperglikemik dan gangguan metabolisme glukosa, serta terkait secara patologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang spesifik, penyakit mikrovaskuler sekunder pada perkembangan aterosklerosis, dan beberapa komplikasi yang lain meliputi neuropati, komplikasi dengan kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi. Kondisi hiperglikemia tersebut akan berkembang menjadi diabetes (Nugroho, 2006).

Namun, *diabetes mellitus* dikenal juga sebagai penyakit kencing manis, kencing manis adalah suatu penyakit menahun yang ditandai dengan kadar gula darah (glukosa) melebihi batas normal yaitu kadar gula darah 2 jam setelah makan sama dengan atau lebih dari 200 mg/dL, dan kadar gula

darah saat puasa lebih dari atau sama dengan 126 mg/dL (Wardati, Deswati dan Idayati, 2014). *Diabetes mellitus* dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu (1) *Diabetes mellitus* tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe I, dan (2) *Diabetes mellitus* tidak tergantung insulin (NIDDM = *non-insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe II (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus (DM) tipe I diperantarai oleh degenerasi sel β Langerhans pankreas akibat infeksi virus, pemberian senyawa toksin, diabetogenik (streptozotisin, aloksan) atau secara genetik (*wolfram syndrome*) yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa (Nugroho, 2006). Secara patofisiologi, penyakit ini terjadi lambat dan membutuhkan waktu yang bertahun-tahun, biasanya terjadi sejak anak-anak atau awal remaja. Penurunan berat badan merupakan ciri khas dari penderita DM tipe I yang tidak terkontrol. Gejala yang sering mengiringi DM tipe I yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia (Nugroho, 2006).

Pada kondisi DM tipe II, insulin masih cukup untuk mencegah terjadinya benda-benda keton sehingga jarang dijumpai ketosis. Namun demikian, koma hiperosmolar non-ketotik dapat terjadi. DM tipe II tersebut cenderung terjadi pada individu usia lanjut dan biasanya didahului oleh keadaan sakit atau stres yang membutuhkan kadar insulin tinggi. Pada DM tipe II, kehadiran insulin tidak cukup untuk mencegah glukosuria. Seiring dengan itu, terjadi kehilangan cairan dan elektrolit tubuh yang diikuti dengan dehidrasi berat (Nugroho, 2006). Secara patofisiologi, DM tipe II disebabkan karena dua hal yaitu (1) penurunan respon jaringan perifer

terhadap insulin, peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin, dan (2) Penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Sebagian besar DM tipe II diawali dengan kegemukan karena kelebihan makan. Sebagai kompensasi, sel β pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia). Kondisi diabetes mellitus juga akan menyebabkan komplikasi hampir pada semua organ tubuh manusia. Penderita diabetes mellitus memiliki gangguan pada produksi insulin atau insulin tidak mampu mengimbangi kadar gula darah yang tinggi (Nugroho, 2006; Asmara, Rahardjo dan Dwirahardjo, 2015).

Diabetes mellitus adalah penyakit degeneratif karena pankreas mengalami kerusakan dalam produksi insulin sehingga insulin tidak dapat bekerja secara efektif, yang mana hanya sedikit glukosa yang masuk kedalam sel dan menumpuk dalam darah. Ketersediaan glukosa dalam sel akan mengakibatkan terjadinya glukoneogenesis secara berlebihan dan juga ikut terlibatnya proses lipolisis atau pemecahan lemak, saat lemak dihidrolisis, lemak akan menghasilkan asam lemak dan gliserol, yang mana asam lemak yang dihasilkan tidak semuanya mampu dikatabolisme sehingga kelebihannya akan menjadi kolesterol, termasuk trigliserida dan VLDL. Pada keadaan hiperglikemia secara sekunder menyebabkan glikosilasi lipoprotein dan memicu pembentukan radikal bebas, dimana radikal bebas dapat merusak membran sel, menjadi lipid peroksida (Purbowati, Johan dan Kisdjiamiatun, 2016).

Menurut Heryani (2016) menyatakan bahwa peningkatan kadar kolesterol pada penderita diabetes mellitus, diakibatkan karena pada kondisi diabetes mellitus atau hiperglikemia terjadi suatu pembentukan radikal bebas yang dipercepat oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang juga

menyebabkan timbul respon inflamasi dan menyebabkan kerusakan atau ketidakstabilan oksidasi kolesterol (termasuk LDL dan trigliserida) yang berawal dari teroksidasinya asam lemak tak jenuh pada lapisan lipid membran sel.

Selain hal tersebut, kondisi hiperlipidemia mempunyai korelasi dengan hiperglikemia yang terjadi karena penurunan produksi insulin, yang mana seharusnya insulin bekerja dengan beberapa enzim untuk melakukan metabolisme lemak yaitu enzim lipoprotein lipase dan *lipase sensitive hormone* yang berguna untuk menghidrolisis kolesterol dalam jaringan tidak terhambat, namun karena terjadi penurunan insulin, kerja insulin tersebut dengan enzim untuk menghidrolisis kolesterol tidak stabil sehingga memicu peningkatan kolesterol. Dimana pada *diabetes mellitus* terjadinya gangguan oleh insulin dan glukagon, saat kekurangan insulin dapat menyebabkan aterosklerosis namun saat kelebihan insulin menyebabkan sintesis dan penyimpanan lemak, meningkatkan transport gula ke sel hati. Kemudian penyimpanan lemak dalam sel adiposa menghambat kerja *lipase sensitive hormone* dan meningkatkan transport ke dalam sel lemak, saat insulin yang tidak cukup stabil tersedia untuk mengatasi kelebihan gula dalam darah akan menyebabkan terganggunya metabolisme lipid (Pramesti, 2018).

Berdasarkan penelitian Purbowati, Johan dan Kisdjamiatun (2016) menyatakan bahwa pada saat kondisi *diabetes mellitus*, terjadinya kekurangan insulin yang menyebabkan glukosa tidak bias masuk ke dalam sel sehingga kebutuhan energi tubuh diperoleh dari hasil lipolisis. Lemak dari berbagai jaringan dimobilisasi dan didegradasi melalui proses oksidasi untuk menghasilkan suatu energi, namun selain itu pada penderita *diabetes mellitus*, timbul suatu gangguan fungsi hormon insulin di dalam tubuh yang mana menyebabkan gangguan metabolisme lemak, yang ditandai dengan

meningkatnya kadar turunan lemak yaitu kolesterol dan trigliserida. Peningkatan trigliserida dan kolesterol merupakan akibat dari penurunan pemecahan lemak yang terjadi karena penurunan aktivitas enzim-enzim pemecah lemak yang kerjanya dipengaruhi oleh insulin.

Menurut Fatmawati (2008) menyatakan bahwa kondisi hiperlipidemia pada penderita *diabetes mellitus*, yang mana kadar kolesterol dalam darah tinggi, hal tersebut dikarenakan enzim lipoprotein lipase yang mengubah VLDL menjadi IDL terganggu, akibat produksi insulin tidak stabil atau menurun. Sehingga yang seharusnya IDL diubah menjadi LDL yang kaya akan kolesterol menjadi tidak stabil, maka dapat mempengaruhi jumlah kolesterol, yang mana kadar kolesterol bisa meningkat atau bahkan bisa menurun sewaktu-waktu. Pada kondisi hiperlipidemia, kadar LDL meningkat dan kadar HDL menurun sehingga mengalami ketidakstabilan, yang mana LDL seharusnya menghantarkan kolesterol dalam tubuh dan kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepas kedalam darah dan akan berikatan dengan HDL, kemudian oleh HDL yang mana kelebihan kolesterol tersebut akan dibuang dari tubuh, namun karena kadar LDL dan HDL tidak stabil, maka kerjanya terhadap kolesterol dalam darah juga mengalami ketidakstabilan dan memicu kolesterol dalam darah meningkat, karena kolesterol yang tidak diperlukan seharusnya dibuang dari tubuh, justru kadar kolesterol akan meningkat dalam darah karena LDL dan HDL tidak mampu bekerja secara stabil.

Adapun beberapa organ yang mengalami komplikasi akibat timbulnya *diabetes mellitus* seperti jaringan hepar, sel otot, pankreas, sel atau jaringan lainnya. Dimana hepar merupakan organ metabolisme terpenting dalam proses sintesis, penyimpanan, dan metabolisme. Salah satu fungsi hepar adalah detoksifikasi (menawarkan racun tubuh), sehingga hati

sangat mudah menjadi sasaran utama toksikasi (Rohmatin, Susetyarini dan Hadi, 2015).

Hepar juga mempunyai fungsi dalam mengatur kadar glukosa dalam darah. Makanan berupa glukosa akan diabsorpsi di usus, kemudian diteruskan ke hati melalui vena portal. Sebagian dari glikogen yang disimpan, akan dipecah dalam hepar menjadi glukosa. Dalam keadaan normal kadar glikogen dalam hepar cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah. Jika terjadi gangguan hepar, dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia atau hipoglikemia serta juga adanya gangguan metabolisme lipid pada *diabetes mellitus*, dimana yang menyebabkan adanya kelainan pada sel-sel hepar lemak (Diana, 2017).

Patogenesis kelainan pada sel hepar ini muncul karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis. Lipolisis ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas yang kemudian diambil oleh hepar. Asam lemak di hepar ini akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Perlemakan hepar pada *diabetes mellitus* juga berhubungan dengan ketosis yang terjadi akibat tidak adanya insulin yang menyebabkan transport glukosa ke dalam sel, sehingga karbohidrat yang harusnya dimetabolisme dan disimpan dalam bentuk glikogen di hepar akan di metabolisme menjadi lemak (Diana, 2017).

Berdasarkan penelitian Rarangsari (2015) menjelaskan bahwa salah satu kerusakan sel yang dapat terjadi akibat meningkatnya radikal bebas adalah kerusakan sel hepar, karena hepar merupakan organ yang berpotensi mengalami kerusakan karena organ pertama setelah saluran pencernaan yang terpapar oleh bahan yang bersifat toksik. Studi histologi mengenai nekrosis pada sel hepatosit dapat menjadi indikator yang kuat untuk mengungkapkan kerusakan pada hepar, selain nekrosis dimana kerusakan

sel juga dapat terjadi pada sinusoid (saluran darah) dan vena sentralis akibat paparan dari aloksan.

Sedangkan menurut Baqarizky (2015) menyebutkan bahwa jaringan hepar juga melakukan proses homeostasis kadar glukosa dalam tubuh khususnya kadar glukosa puasa dimana jumlah glukosa endogen yang berasal dari glukoneogenesis dan glikogenolisis meningkat. Sehingga dalam keadaan ini insulin berperan pada efek inhibisi kerja metabolisme tersebut. Bila terjadi resistensi insulin maka kemampuan dalam menghambat glukoneogenesis dan glikogenolisis akan semakin menurun sehingga terjadi peningkatan produksi kadar glukosa darah di hepar. Kadar glukosa yang meningkat dapat menyebabkan gangguan metabolisme lainnya dan menghasilkan radikal bebas, sehingga radikal bebas ini dapat merusak sel pada hepar. Selain berfungsi sebagai homeostasis glukosa dalam tubuh, hepar juga berfungsi sebagai penghancur zat toksik dimana salah satunya adalah radikal bebas sehingga sel hepar berpeluang terjadi atau mengalami kerusakan akibat akumulasi dari radikal bebas tersebut.

Selain terjadi komplikasi pada organ atau pada jaringan hepar, juga terjadi pada sel darah seperti monosit akibat efek dari terjadinya reaksi radikal bebas, dimana reaksi radikal bebas ini dapat berujung pada suatu penyakit termasuk *diabetes mellitus*. Efek oksidatif radikal bebas dapat menyebabkan peradangan dan berdampak negatif terhadap membran sel khususnya sel endotel pembuluh darah. Selain itu juga dapat mengundang monosit, limfosit dan bioaktif darah menuju ke tempat lesi peradangan (Rosalina, 2009).

Pada penderita *diabetes mellitus* seringkali juga dikaitkan dengan inflamasi, inflamasi sebenarnya merepresentasikan suatu respon protektif yang mengontrol infeksi dan memicu perbaikan jaringan, namun juga bisa

dikaitkan dengan kerusakan jaringan. Respon inflamasi biasanya dikaitkan dengan sitokin proinflamasi, yang mana sitokin proinflamasi ini diproduksi selama inflamasi dan merupakan penanda dari inflamasi yang sering terjadi. Pada kondisi hiperglikemia terjadi akumulasi sitokin secara tidak langsung, saat terjadi akumulasi sitokin, akan membuat sel monosit lebih mudah untuk terstimulasi sehingga membuat sel monosit dapat memproduksi mediator inflamasi (sitokin proinflamasi) dalam jumlah yang banyak. Bila sitokin proinflamasi dalam jumlah banyak, maka dapat dikatakan bahwa dengan adanya peningkatan sitokin proinflamasi tersebut, maka dapat digunakan sebagai penanda bahwa inflamasi tersebut parah atau tidak pada penderita *diabetes mellitus* (Nurjannah dkk., 2013).

Sel monosit dalam darah dapat digunakan sebagai penanda inflamasi, karena dapat memproduksi sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi juga dapat menurunkan sensitivitas insulin, saat sensitivitas insulin menurun, insulin tidak dapat bekerja normal dalam mengontrol kadar gula darah, bila kadar gula darah tidak dapat dikontrol maka dapat meningkat atau dapat menurun (Nurjannah dkk., 2013). Pada saat terjadi inflamasi, jumlah monosit di dalam sel darah putih sedikit, namun jumlahnya akan meningkat jika ada substansi asing pada jaringan dan saat terjadi inflamasi, hal ini dikarenakan sel monosit meninggalkan pembuluh darah menuju daerah yang mengalami inflamasi (Shita, 2015).

Pada kondisi stress oksidatif pada penderita *diabetes mellitus* akibat ROS (*Reactive Oxygen species*), jumlah sel monosit juga akan meningkat (Shita, 2015). Sel monosit sendiri berfungsi sebagai anti tumor, antiviral, fagositosis, aktivasi vaskular sel epitel, aktivasi sistemik sebagai respon terhadap infeksi, perbaikan jaringan, dan produksi komplemen (Wibowo, 2009).

Berdasarkan penelitian Rosalina (2009) menyatakan bahwa pada penderita *diabetes mellitus* dapat terjadi kenaikan produksi radikal bebas serta penurunan kadar beberapa antioksidan, radikal bebas ini terhadap sel monosit diantaranya adalah dengan merusak struktur membran monosit sehingga plastisitas membran terganggu dan mudah pecah. Sedangkan menurut Wibowo (2009) menyebutkan bahwa dalam penelitiannya, bahwa komplikasi pada *diabetes mellitus* diawali dari kondisi hiperglikemia yang dapat meningkatkan jumlah radikal bebas dalam darah, dan bahwa sel monosit dan makrofag terlibat dalam timbulnya komplikasi tersebut. Dalam penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa induksi aloksan pada tikus dapat menurunkan jumlah sel monosit dalam sel darah putih dan dapat mengalami kenaikan jumlah sel monosit dalam sel darah putih dengan pemberian ekstrak yang mengandung bahan untuk mencegah radikal bebas terjadi.

Dari hal yang terjadi tersebut, maka perlu upaya untuk mengatasi penyakit DM yang memerlukan biaya yang cukup besar, sehingga seringkali penderita DM di Indonesia menggunakan pengobatan alternatif seperti jamu yang berpotensi sebagai obat anti-DM (Tibrani, 2009). Masyarakat Indonesia sudah tidak asing lagi dengan istilah obat tradisional, terlebih setelah krisis ekonomi melanda negeri ini, obat tradisional semakin diminati untuk pengobatan suatu penyakit atau bahkan untuk sekedar pencegahan. Pemanfaatan obat tradisional pun telah mendapatkan perhatian yang besar, baik dari masyarakat maupun pemerintah. Hal tersebut, dibuktikan dengan peningkatan jumlah industri obat tradisional dan fitofarmaka, serta dukungan dari pemerintah melalui Departemen Kesehatan Republik Indonesia dalam mengupayakan perluasan penggunaan obat tradisional di masyarakat. Pendapat negara-negara maju tentang *back to*

nature mengisyaratkan bahwa tanaman obat semakin berperan penting dalam pola makanan, minuman dan obat-obatan. Ini didukung oleh jumlah kekayaan flora wilayah nusantara (Indonesia) yang memiliki sekitar 30.000 spesies dan diantaranya 940 spesies dikategorikan sebagai tanaman obat. Dengan fakta tersebut, maka perlu dikembangkan lebih lanjut mengenai penelitian tanaman obat (Fahri, Sutarno dan Listyawati, 2005).

Salah satu tumbuhan yang memiliki potensi obat adalah tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) (Sasmita dkk., 2017). Kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) merupakan spesies tumbuhan yang termasuk dalam family Asteraceae. Tumbuhan ini secara empirik telah lama digunakan oleh masyarakat di Asia Selatan, Amerika Tengah dan Afrika digunakan untuk mengobati beberapa macam penyakit (Anggresani, Yuliawati dan Desriyanti, 2017). Tanaman ini banyak tumbuh tersebar di seluruh daerah Indonesia, terutama di Yogyakarta, umumnya dikenal sebagai tanaman insulin (Amanatie dan Sulistyowati, 2015). *Tithonia diversifolia* secara tradisional digunakan sebagai obat sakit perut, kembung, diare dan anti radang atau antiinflamasi. Bagian *Tithonia diversifolia* yang dimanfaatkan sebagai sumber zat kimia adalah daun, akar, batang, buah dan biji. Daun *Tithonia diversifolia* mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, flavonoid, saponin dan tanin (Sasmita dkk., 2017).

Berdasarkan penelitian Sasmita dkk. (2017) menyatakan bahwa senyawa dalam ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) yaitu senyawa flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes. Flavonoid diyakini mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan oksigen reaktif, sehingga mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif seperti *diabetes mellitus*. Mekanisme dari flavonoid ini terhadap penyembuhan penyakit diabetes

mellitus berperan secara signifikan dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi.

Tikus yang diberi perlakuan aloksan akan mengalami kerusakan sel dan mengalami hiperglikemia. Flavonoid bekerja dengan menstimulasi pemanfaatan glukosa perifer dengan cara meningkatkan jalur glikolitik dan glikogenik yang secara simultan menekan jalur glikogenesis dan glukoneogenesis, sehingga dapat mengendalikan glukosa darah. Flavonoid juga dapat menyumbangkan atom hidrogen, flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas dan mengubah radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil (Sasmita dkk., 2017). Selain itu, Flavonoid juga memiliki peran terhadap penurunan kadar kolesterol, yaitu bekerja dengan cara menghambat enzim HMG-CoA reduktase (3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A reduktase) sehingga sintesis kolesterol menurun, dan membuat kadar kolesterol juga mengalami penurunan kadar dalam darah. Flavonoid juga bertindak sebagai pereduksi LDL dan trigliserida dan meningkatkan HDL (*High Density Lipoprotein*) di dalam tubuh (Ranti, Fatimawali dan Wehantouw, 2013).

Flavonoid yang mempunyai fungsi sebagai antioksidan pada keadaan hiperglikemia, dapat mencegah terbentuknya oksidan reaktif yang memicu terjadinya stres oksidatif, dimana pengaruh terhadap sel monosit ini, menyebabkan peningkatan sel monosit, bila sel monosit meningkat maka akan menyebabkan akumulasi sitokin. Saat terjadi akumulasi sitokin, maka dapat memicu stimulasi sel monosit dengan lebih mudah, saat sel monosit terstimulasi maka akan memproduksi mediator inflamasi (sitokin proinflamasi) lebih banyak, sehingga sitokin proinflamasi yang selain berguna sebagai penanda inflamasi, dapat menyebabkan penurunan

sensitivitas insulin, namun saat sensitivitas insulin tidak terkontrol, maka kadar gula darah tidak dapat dikontrol dengan normal dan menyebabkan peningkatan kadar gula darah pada penderita diabetes (Nurjannah dkk., 2013; Shita, 2015; Sasmita dkk., 2017).

Menurut penelitian dari Magfira (2018) menyebutkan bahwa flavonoid yang terdapat pada daun kembang bulan memiliki nama kimia 3,5,7,8,3',4' heksahidroksiflavonol dan 3,5,6,7,3',4' heksahidroksiflavonol. Dimana menurut Parwata (2016) menyatakan bahwa bila flavonoid dengan nama kimia tersebut termasuk kedalam golongan flavonoid aglikon yaitu flavonol, yang dengan nama kimia 3,5,7,8,3',4'-OH yaitu gosipetin, sedangkan 3,5,6,7,3',4'-OH termasuk kuersetagenin. Dimana berdasarkan penelitian Satolom (2015) menyatakan bahwa untuk senyawa flavonoid aglikon seperti isoflavan, flavanon, flavon, flavonol itu bersifat kurang polar, sehingga cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti etanol, eter, kloroform, etil asetat dan *n-butanol*.

Menurut penelitian Sasmita dkk. (2017) untuk senyawa terpenoid berfungsi mengurangi ketidaksensitifan terhadap insulin, dimana secara signifikan mampu meningkatkan metabolisme glukosa tanpa efek toksik pada adiposit, serta dapat menghambat faktor inflamasi pada sel dalam kondisi hiperglikemia. Dimana mekanisme terpenoid yaitu kemampuan dalam menghambat *Advanced Oxidation Protein Products* (AOPPs), AOPPs dilaporkan sebagai racun uremik dan ditemukan bahwa berhubungan dengan diabetes. AOPPs adalah produk protein yang mengandung ditirosin dan terbentuk selama stress oksidatif.

Penelitian Anwar dkk. (2016) menyatakan bahwa senyawa alkaloid pada ekstrak daun kembang bulan memiliki kecenderungan melepaskan insulin dan memiliki kemampuan dalam melindungi sel akibat induksi

aloksan pada hewan uji. Senyawa saponin memiliki fungsi atau efek sebagai antioksidan yang akan melindungi sel dan membuat besarnya degranulasi dari insulin berkurang sedikit sari yang sebelumnya, secara signifikan memperbaiki gejala klinik dari *diabetes mellitus* dan menyerupai mekanisme kerja penghambat enzim α -glukosidase. Kemudian senyawa tanin diketahui mampu menghambat kehilangan transport glukosa yang menghasilkan insulin, dan diduga menginduksi fosforilasi dari reseptor insulin dengan membentuk GLUT-4. Pada penelitian Prasetyo dkk. (2016) menyebutkan untuk dosis pemberian ekstrak daun kembang bulan yang memberikan aktivitas terhadap penurunan kadar gula darah adalah dosis 500 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan secara peroral selama 7 hari.

Ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat menurunkan kadar glukosa darah sangat penting. Ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat dibuat dengan pelarut seperti air dan etanol dengan berbagai konsentrasi. Penggunaan pelarut etanol 70% dengan pertimbangan pada penelitian Tania dkk. (2016) yang menyatakan bahwa ekstraksi dengan etanol 70% memiliki efek antioksidan yang lebih baik dari pada ekstraksi dengan air. Menurut penelitian Azis dkk. (2014) menyatakan bahwa ekstraksi menggunakan pelarut etanol dapat memberikan hasil sebesar 5-22%, dibandingkan menggunakan pelarut air yang sebesar 2-9%.

Pelarut etanol memiliki polaritas yang tinggi dan tidak beracun. Dalam hal ini semakin tinggi konsentrasi etanol maka akan semakin rendah tingkat kepolaran pelarut yang digunakan, yang pada akhirnya dapat meningkatkan kemampuan pelarut dalam mengekstrak kandungan suatu senyawa pada tanaman dan konsentrasi etanol yang paling optimal pada saat ekstraksi adalah pada etanol 70%, dikarenakan etanol dengan konsentrasi 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal,

dimana bahan pengganggu hanya sedikit yang turut masuk kedalam cairan pengestraksi. Menurut penelitian Fathurrachman (2014) menyatakan bahwa rendemen ekstrak yang didapatkan dari proses maserasi menggunakan pelarut etanol 70% lebih tinggi daripada etanol 96% dan etanol 50% serta ekstrak dengan pelarut etanol 70% memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada ekstrak dengan pelarut etanol 96% dan etanol 50%.

Ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan pelarut etanol perlu dilakukan uji pada tikus yang diinduksi Aloksan, sehingga dapat diketahui aktivitasnya terhadap organ yang mengalami hiperglikemia. Dimana aloksan diketahui dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel islet pankreas dalam hewan percobaan, diabetes dan menurunkan atau menghentikan sekresi insulin. Kerja sitotoksik aloksan ini diperantarai oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS), dimana aloksan dan produk reduksinya memasuki siklus redoks dan membentuk produk samping radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi H_2O_2 menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif yang terbentuk melalui reaksi Fenton. Kerja ROS simultan dengan meningkatnya kadar kalsium sitosol yang menyebabkan cepat rusaknya sel β pankreas (Sasmita dkk., 2017).

Namun ada faktor lain dalam penginduksian aloksan yaitu terjadi pembentukan oksigen reaktif terhadap influks kalsium akibat aloksan dimana yang mengakibatkan depolarisasi sel β langerhans sehingga membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin bertambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut konsentrasi insulin meningkat sangat cepat dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Aloksan juga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam metabolisme energi (Nugroho,

2006). Berdasarkan penelitian Banda *et al.* (2018) menyebutkan dosis pemberian aloksan adalah 120 mg/kgBB yang diberikan secara intra-peritoneal (i.p.).

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) terhadap jumlah sel monosit dan gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih yang diinduksi diabetes dengan aloksan.

1.2 Perumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana efek ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus putih yang diinduksi aloksan?
- 1.2.2 Bagaimana efek ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap jumlah sel monosit pada tikus putih yang diinduksi aloksan?
- 1.2.3 Bagaimana efek ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar kolesterol pada tikus putih yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Menganalisis efek dari pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap gambaran histopatologi nekrosis hepar pada tikus putih yang diinduksi aloksan.
- 1.3.2 Menganalisis efek dari pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap jumlah sel monosit pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.3.3 Menganalisis efek dari pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar kolesterol pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efek terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.4.2 Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efek terhadap jumlah sel monosit pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.4.3 Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efek terhadap kadar kolesterol pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Memperoleh bukti bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efek terhadap gambaran histopatologi hepar, sel monosit dan kadar kolesterol pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

1.5.2 Memberi informasi ilmiah tentang potensi ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) yang dapat digunakan sebagai perbaikan pada jaringan hepar, sel monosit dan kadar kolesterol pada tikus putih yang diinduksi aloksan.