

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Obat tradisional merupakan bahan atau ramuan bahan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, hewan, dan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan. Saat ini semakin banyak masyarakat yang menggunakan bahan alam sebagai obat, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai uji keamanan obat tradisional tersebut (Depkes RI, 2000). Faktor yang mendorong masyarakat untuk mendayagunakan obat bahan alam antara lain mahalny harga obat modern/sintesis dan banyaknya efek samping. Selain itu faktor promosi melalui media masa juga ikut berperan dalam meningkatkan penggunaan obat bahan alam. Oleh karena itu obat bahan alam menjadi semakin populer dan penggunaanya meningkat tidak saja di Negara sedang berkembang seperti Indonesia, tetapi juga pada negara maju misalnya Jerman dan Amerika Serikat. Tahun 2000 pasar dunia untuk obat herbal termasuk bahan baku mencapai 43.000 juta dolar Amerika. Penjualan obat herbal meningkat dua kali lipat antara tahun 1991 dan 1994, dan antara 1994 dan 1998 di Amerika Serikat (Dewoto, 2007).

Penggunaan obat tradisional Indonesia tidak saja di desa yang tidak memiliki/jauh dari fasilitas kesehatan dan obat modern sulit didapat, tetapi juga di kota besar meskipun banyak tersedia fasilitas kesehatan dan obat modern mudah diperoleh. Obat tradisional mungkin digunakan sebagai obat alternatif karena mahalny atau tidak tersedianya obat modern/sintesis dan adanya kepercayaan bahwa obat tradisional lebih aman. Selain untuk memelihara kesehatan dan mengobati penyakit ringan, yang mengkhawatirkan ialah obat tradisional juga digunakan masyarakat sebagai

obat pilihan untuk mengobati penyakit berat, penyakit yang belum memiliki obat yang memuaskan seperti kanker dan AIDS, serta berbagai penyakit menahun misalnya hipertensi dan diabetes mellitus tanpa pengawasan/ sepengetahuan dokter (Dewoto, 2007).

Salah satu tanaman tropika yang digunakan sebagai obat tradisional adalah tanaman insulin, yang termasuk ke dalam suku *Tithonia diversifolia*. Tanaman ini banyak tumbuh tersebar di seluruh daerah Indonesia, terutama di Yogyakarta, umumnya dikenal sebagai tanaman insulin. Tumbuhan insulin ini banyak memiliki senyawa kimia yang berkhasiat dalam bidang-bidang kesehatan. Saat ini banyak ditemukan pengobatan dengan menggunakan bahan alami. Kelebihan pengobatan melalui ramuan-ramuan alami, yakni efek samping yang ditimbulkan relatif sedikit di banding dengan pengobatan secara kimiawi. Selain itu, obat-obatan tradisional mudah diperoleh dan dapat diolah dengan mudah secara turun temurun (Amanatie dan Sulistyowati, 2015).

Salah satu tumbuhan yang memiliki potensi obat adalah tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray). *Tithonia diversifolia* A. Gray secara tradisional digunakan sebagai obat sakit perut, kembung, diare, dan antiradang atau antiinflamasi. Bagian tanaman *Tithonia diversifolia* A. Gray yang dimanfaatkan sebagai sumber zat kimia adalah daun, akar, batang, buah, dan biji. Daun *Tithonia diversifolia* A. Gray mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, flavonoid, saponin, tanin, polifenol, dan golongan seskuiterpen. *Tithonia diversifolia* A. Gray merupakan tanaman yang digunakan masyarakat China untuk antidiabetes. Dosis penggunaan daun *Tithonia diversifolia* A. Gray oleh masyarakat adalah 5 lembar setara 2 g (Sasmita dkk., 2017). Menurut penelitian Ajao dan Moteetee, (2017) aktivitas biologik *Tithonia diversifolia* A. Gray dapat digunakan sebagai antimalaria, antidiabetes dan antihiperlipidemia, antibakteri dan aktivitas antifungi,

antioksidan, antiinflamasi dan analgesik, scabies, hepatoprotektif dan antiemetik, antikanker, antiulcer.

Tithonia diversifolia dapat digambarkan dengan jelas sebagai spesies semak yang berbunga, tumbuh tinggi hingga lebih dari 2-3 m (6,6-9,8 kaki). Bunganya lebarnya 5-15 cm dan berbentuk seperti bunga aster. *Tithonia diversifolia* tumbuh di daerah tropis dan subtropis di mana ia tumbuh liar sebagai gulma di pinggir jalan, lahan terlantar, ladang tanaman, dan perumahan. Beberapa penelitian menyebutkan adanya alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, terpenoid dan fenol di daun, akar dan batang *Tithonia diversifolia*. Seskuiterpenoid, diterpenoid dan flavonoid dianggap sebagai komponen yang paling menonjol pada *Tithonia diversifolia* (Tagne, Marino and Cosentino, 2018).

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai daun kembang bulan. Miura *et al.* (2005) telah melaporkan efek antidiabetes dari ekstrak etanol 80% *Tithonia diversifolia* pada tikus yang ditandai dengan beberapa gejala diabetes tipe 2, bahwa ekstrak etanol 80% *Tithonia diversifolia* mengurangi glukosa darah dan insulin plasma selama 3 minggu pemberian oral.

Menurut Thongsom *et al.* (2013) efek antidiabetik ekstrak air tanaman menggunakan *oral glucose tolerance test* (OGTT) dalam model *in vivo*. Efek antidiabetes ekstrak pada dosis 500 mg/kg menimbulkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada *oral glucose tolerance test* (OGTT) pada tikus normal. Glukosa darah, kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah di temukan menurun setelah 30 hari pemberian oral ekstrak *Tithonia diversifolia* untuk tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Olukunle *et al.* (2014) diamati bahwa dosis oral tunggal ekstrak air *Tithonia diversifolia* lebih baik dibandingkan dengan Glibenklamid dengan penurunan yang signifikan

tergantung waktu dalam kadar glukosa darah dengan pengurangan tertinggi dicatat pada jam ke-4 dan ke-24 setelah pemberian ekstrak. Namun, aktivitas antidiabetes yang ditunjukkan oleh ekstrak air *Tithonia diversifolia* disebabkan stimulasi pelepasan insulin dari sel β yang tersisa di pulau Langerhas yang secara bersamaan menyebabkan peningkatan resistensi insulin. Menurut Kadima *et al.* (2016) ekstrak *Tithonia diversifolia* ditemukan secara nyata mengurangi glukosa pada diabetes yang diinduksi aloksan pada marmut.

Diabetes mellitus sendiri adalah gangguan metabolisme dengan berbagai etiologi. Hal ini ditandai dengan hiperglikemia kronik bersama dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. Presentasi klinis yang khas adalah dengan haus, poliuria, pengaburan penglihatan dan penurunan berat badan. Hal ini dapat menyebabkan ketoasidosis atau koma non ketotik hiperosmolar. Seringkali, gejala ringan atau tidak ada dan hiperglikemia ringan dapat bertahan selama bertahun-tahun dengan kerusakan jaringan yang berkembang, meskipun orang tersebut mungkin sama sekali tanpa gejala (Holt *et al.*, 2010). Salah satu tumbuhan yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes daun tumbuhan paitan. Di wilayah Lampung daun paitan yang dikenal sebagai “daun insulin” digunakan sebagai penurun kadar gula darah. Menurut Umar *et al.* (2015) menunjukkan hasil analisis kualitatif daun, batang dan akar sampel kering dari *Tithonia diversifolia* pada pelarut air dan etanol terdapat alkaloid, saponin, tanin, terpenoid, flavonoid dan fenol di semua bagian tanaman. Konstituen fitokimia seperti alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan terpenoid secara signifikan tertinggi dalam daun dibandingkan dengan yang berasal dari batang dan akar. Senyawa flavonoid yang ada dalam kembang bulan

yaitu 5,7,8,3',4' pentahidroksiflavanonol atau 5,6,7,3',4' pentahidroksiflavanonol (Zirconia, 2015).

Menurut Mayara *et al.* (2016) kemampuan antioksidan ekstrak air dan etanol daun *Tithonia diversifolia* melalui kapasitas penyimpangannya pada DPPH (2,2-diphenyl-1-picryldrazyl). Kedua ekstrak menunjukkan aktivitas antioksidan dengan bereaksi dengan stabil radikal bebas untuk membentuk 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazie tergantung dengan dosis. Konsentrasi ekstrak etanol dan air menyebabkan penghambatan (IC_{50}) yang ditemukan masing-masing menjadi 2,273 dan 0,630 mg/ml. Thongsom *et al.* (2013) menyatakan bahwa dalam ekstrak air daun kembang bulan ini mengandung senyawa antioksidan alami seperti asam tanat (tanin) dan flavonoid yang dapat menjaga fungsi sel β dan mencegah terjadi penyakit diabetes melitus. Hasil penelitiannya ditunjukkan dengan total fenol $55,92 \pm 4,45$ mg GAE/g *dry weight* dan kapasitas total senyawa antioksidan $93,09 \pm 37,91$ μ M TEAC /mg *dry weight*.

Obat yang masuk ke dalam tubuh secara tidak langsung menyebabkan terjadinya interaksi suatu zat (baik kimawi maupun fisik) dengan tubuh, dan dapat berakibat timbulnya efek yang diharapkan (efek terapi) atau efek yang tidak diharapkan (efek samping atau reaksi hipersensitif atau efek toksik). Efek toksisitas yang paling sering muncul ialah terjadinya gangguan fungsi biologik, biokimiawi atau perubahan struktur sel, jaringan, organ atau tubuh suatu organisasi. Salah satu organ tubuh manusia yang paling rentan terhadap toksisitas adalah ginjal. Efek toksisitas pada ginjal adalah efek toksik yang timbul sebagai akibat dari penggunaan zat-zat tertentu yang dapat menyebabkan perubahan struktur ginjal, yang umumnya ditandai dengan perubahan fisiologik dan biokimia ginjal (Ngatidjan, 2006). Ginjal sebagai organ utama yang sering mengalami gangguan akibat dari efek toksik suatu senyawa, karena ginjal memiliki aliran volume darah yang tinggi dan

mengkonsentrasi zat-zat toksik pada filtrat glomerulus dan membawanya melalui sel tubulus. Ginjal dapat mensekresi urin yang rendah dan mengakibatkan volume darah menjadi tinggi dan membawa toksikan dalam tubulus serta mengaktifkan efek toksik (Putri, 2017).

Uji toksisitas akut oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu 24 jam. Tujuan uji toksisitas akut oral adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk meningkatkan dosis, merancang uji toksisitas selanjutnya, memperoleh nilai LD₅₀ suatu bahan/sediaan, serta penentuan penggolongan bahan/sediaan dan pelabelan (BPOM, 2014). Menurut Elufioye (2008) *Tithonia diversifolia* menunjukkan efek toksisitas pada hematologis, ginjal dan hati. Efek ini tergantung pada waktu dan dosis dengan tingkat keparahan tertinggi pada dosis 1600 mg/kg, namun tidak ada tanda-tanda toksisitas pada otak limpa dan jantung.

Ekstrak air daun *Tithonia diversifolia* terdapat STL (*sesquiterpene lactone*) dan derivat *chlorogenic acid* (CA). CA memiliki konsentrasi lebih daripada STL dalam preparat ekstrak air. Ekstrak air pada dosis 10 mg/kg dan 100 mg/kg diberikan selama 90 hari untuk tikus relatif aman dengan beberapa toksisitas diamati pada 100 mg/kg, pada penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak air yang diberikan pada dosis 100 mg/kg dapat menyebabkan kerusakan pada hati, ginjal, jantung. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa ekstrak dengan konsentrasi CA yang lebih tinggi dapat menyebabkan cedera hati, sedangkan ekstrak yang kaya akan STL dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Passoni *et al.*, 2012).

Penelitian toksisitas akut ini menggunakan ekstrak etanol dari daun kembang bulan dengan 300 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 5000 mg/kgBB. Dosis ini dipilih berdasarkan dosis optimal sebagai dosis bertingkat menggunakan metode *fixed doses* menurut BPOM (2014). Uji toksisitas ini merupakan salah satu bagian dari rangkaian studi preklinik untuk mendukung penggunaan bahan tumbuhan ini, penelitian ini termasuk dalam kategori penelitian obat herbal terstandar yang sediaan bahan alam telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dengan bahan baku yang telah distandarisasi (BPOM, 2005). Metode ekstraksi pada penelitian ini menggunakan metode maserasi dengan etanol 70% yang memiliki efek antioksidan lebih baik dibandingkan dengan air. Pemilihan metode maserasi dikarenakan maserasi mempunyai beberapa keuntungan yaitu mampu mengurangi rusaknya senyawa yang terkandung dalam sampel akibat pemanasan dan tidak memerlukan alat khusus. Metode ini sangat sederhana namun mampu memisahkan senyawa kimia yang diinginkan hanya dengan menggunakan pelarut tertentu. Prinsip dari metode maserasi adalah perendaman sampel. Cairan penyari (pelarut) akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif yang terkandung dalam sel akan terekstrak keluar karena adanya perbedaan konsentrasi zat aktif di dalam dan diluar sel. Peristiwa tersebut akan terus berlangsung sampai terjadi kesetimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel (Chasani, 2013).

Pelarut etanol memiliki polaritas yang tinggi dan tidak beracun dan semakin tinggi konsentrasi etanol maka semakin rendah tingkat kepolaran pelarut yang digunakan dan dapat meningkatkan kemampuan pelarut dalam mengekstrak kandungan senyawa pada tanaman dan etanol dengan konsentrasi 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal. Menurut Fathurrachman (2014) menyatakan bahwa rendemen

ekstrak yang didapatkan dalam proses maserasi menggunakan pelarut etanol 70% lebih tinggi daripada 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% . Oleh karena itu, pada penelitian ini akan mempelajari pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) sebagai obat tradisional yang diketahui aktivitasnya terhadap hiperglikemia dengan melihat pengaruhnya terhadap ginjal yang merupakan organ yang sering mengalami gangguan akibat dari efek toksik dari suatu senyawa, dengan menentukan dosis toksisitas akut (LD₉₀).

1.2. Rumusan Masalah

- a. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap aktivitas fisik mencit jantan galur *Swiss Webster*?
- b. Berapakah dosis letal 90 (LD₉₀) dari ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada mencit jantan galur *Swiss Webster*?
- c. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit jantan galur *Swiss Webster*

1.3. Tujuan Penelitian

- a. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap aktivitas fisik mencit jantan galur *Swiss Webster*
- b. Menganalisis dosis letal 90 (LD₉₀) dari ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada mencit jantan galur *Swiss Webster*.
- c. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit jantan galur *Swiss Webster*.

1.4. Hipotesa Penelitian

- a. Terdapat perubahan aktivitas fisik pada mencit jantan galur *Swiss Webster* setelah diberikan ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*).
- b. Dosis letal 90 (LD₉₀) dari ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) berada pada kisaran 2000-5000 mg/kgBB (relatif rendah toksisitasnya).
- c. Peningkatan dosis ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) menunjukkan peningkatan efek toksisitas terhadap ginjal mencit jantan galur *Swiss Webster*.

1.5. Manfaat Penelitian

- a. Memperoleh bukti bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memberikan pengaruh pada perubahan aktivitas fisik pada mencit jantan galur *Swiss Webster*.
- b. Memperoleh bukti data LD₉₀ dari ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada mencit jantan galur *Swiss Webster*.
- c. Memberi informasi ilmiah tentang toksisitas akut dan gambaran histopatologi jaringan ginjal pada mencit jantan galur *Swiss Webster* yang diberikan ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*).