

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Uraian Tumbuhan

#### 2.1.1 Habitat dan Daerah Tumbuh

Tumbuhan kembang bulan (*Tithonia diversivolia* (Hermsl.) A. Gray) (gambar 2.1) umumnya tumbuh liar di tempat-tempat curam, misalnya ditebing-tebing, tepi sungai dan selokan. Tumbuhan ini sekarang banyak ditanam sebagai tanaman hias karena warna bunganya yang kuning indah dan sebagai pagar untuk mencegah kelongsoran tanah. Termasuk tumbuhan tahunan yang kerap tumbuh di tempat terang dan banyak sinar matahari langsung. Tumbuh dengan mudah di tempat atau di daerah berketinggian 5 - 1500 m diatas permukaan laut. (Kulsum, 2016)



Gambar 2.1 Kembang Bulan (*Tithonia diversivolia* (Hermsl.) A. Gray)

#### 2.1.2 Nama Lain

- Sinonim : *Mirasolia diversivolia* Hermsley  
Nama ilmiah : *Tithonia diversivolia* (Hermsl.) A. Gray  
Nama daerah : Rondosemoyo, harsaga (jawa), kirinyu (sunda), kayu paik (Minang).  
Nama asing : Japanese Sunflower (Jepang), Mexican Sunflower (Mexico), Shrub Sunflower, Tree Mary Gold (Inggris) (Widyaningrum & Tim Solusi alternatif, 2011; Anonim, 2014)

### 2.1.3 Morfologi tumbuhan

Tumbuhan kembang bulan merupakan tumbuhan perdu yang tegak dengan tinggi mencapai  $\pm$  5 m. Batang tegak, bulat, berkayu dan berwarna hijau. Daunnya tunggal, bertoreh sampai setengah panjang tulang daun, bergerigi, berseling, panjang 26 - 32 cm dan lebar 15 - 25 cm, ujung dan pangkal daun runcing, pertulangan menyirip, berwarna hijau. Bunga merupakan bunga majemuk yang terdapat di ujung ranting, berbentuk cawan, tangkai bulat, kelopak sberbentuk tabung, berbulu halus, hijau. Mahkota berlekatan, berbentuk pita, halus dan berwarna kuning. Benang sari bulat, kuning, putik melengkung, kuning. Buahnya bulat, jika masih muda berwarna hijau setelah tua berwarna coklat. Bijinya bulat, keras dan berwarna coklat. Akarnya adalah akar tunggang berwarna putih kotor (Widyaningrum & Tim Solusi alternatif, 2011).

### 2.1.4 Sistematika Tumbuhan

Sistematika tumbuhan kembang bulan (Amanatie & Eddy.S) adalah sebagai berikut:

Divisio	: Spermatophyta
Sub divisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Asterales
Familia	: Asteraceae
Genus	: <i>Tithonia</i>
Spesies	: <i>Tithonia diversivolia</i> (Hermsl.) A. Gray

### 2.1.5 Zat-zat yang Dikandung serta Kegunaannya

Daun, kulit batang dan akar kembang bulan mengandung saponin, polifenol dan favonoida. (Widyaningrum & Tim Solusi Alternatif, 2011). Flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes. Flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang diyakini mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan spesies oksigen reaktif, sehingga mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif seperti DM. Flavonoid diduga berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel  $\beta$  sebagai penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor

insulin pada sel dan bahkan meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat menekan apoptosis sel  $\beta$  tanpa mengubah proliferasi sel  $\beta$  pankreas. Antioksidan dapat mengikat radikal bebas yang telah dibuktikan dalam beberapa penelitian sehingga dapat mengurangi resistensi insulin. Kembang bulan juga digunakan sebagai obat sakit perut, kembung, diare dan antiradang (Sasmita dkk, 2017).

## **2.2 Diabetes**

Diabetes mellitus atau penyakit gula adalah suatu gangguan kronis yang bercirikan hiperglikemia (glukosa darah terlampaui meningkat) dan khususnya menyangkut metabolisme hidratang (glukosa) didalam tubuh. Tetapi metabolisme lemak dan protein juga terganggu (Tjay dan Raharja, 2007)

### **2.2.1 Klasifikasi dan Penyebab Diabetes**

#### **1. Diabetes tipe 1**

Diabetes tipe 1 adalah diabetes yang bergantung pada insulin atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). Diabetes tipe 1 berkaitan dengan ketidakmampuan pankreas untuk membuat insulin. Jadi diabetes tipe ini berkaitan dengan kerusakan atau gangguan fungsi pankreas menghasilkan insulin.

Penderita diabetes tipe 1 pankreasnya menghasilkan sedikit insulin atau sama sekali tidak menghasilkan insulin. Sebagian besar DM tipe 1 terjadi sebelum usia 30 tahun. Bahkan diabetes tipe 1 banyak ditemukan pada balita, anak-anak dan remaja (Russel, 2011).

#### **Penyebab diabetes tipe 1**

Diabetes tipe 1 disebabkan karena pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin. Kekurangan insulin inilah yang menyebabkan glukosa tetap ada di dalam aliran darah dan tidak dapat digunakan sebagai energi.

Beberapa penyebab pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin pada penderita diabetes tipe 1, antara lain karena:

1. Faktor keturunan atau genetika

Jika salah satu atau kedua orang tua menderita diabetes, maka anak akan beresiko diabetes.

2. Autoimunitas

Autoimunitas yaitu tubuh alergi terhadap salah satu jaringan atau jenis selnya sendiri dalam hal ini, yang ada dalam pankreas. Tubuh kehilangan

kemampuan untuk membentuk insulin karena sistem kekebalan tubuh menghancurkan sel-sel yang memproduksi insulin.

3. Virus atau zat kimia

Virus atau zat kimia yang menyebabkan kerusakan pada pulau sel (kelompok-kelompok sel) dalam pankreas tempat insulin dibuat. Semakin banyak pulau sel yang rusak, semakin besar kemungkinan seseorang menderita diabetes (Russel, 2011).

## **2. Diabetes tipe 2**

Diabetes tipe 2 adalah diabetes yang tidak bergantung pada insulin atau Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) dimana pankreas tetap menghasilkan insulin namun jumlah insulin tidak cukup. Kebanyakan dari insulin yang diproduksi dihisap oleh sel-sel lemak akibat gaya hidup dan pola makan yang tidak baik. Sedangkan pankreas tidak dapat membuat cukup insulin untuk mengatasi kekurangan insulin sehingga kadar gula dalam darah akan naik. Hormon insulin dalam tubuh tidak dapat berfungsi dengan semestinya. Hal ini dikarenakan berbagai kemungkinan seperti kecacatan dalam produksi insulin, resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas (respons) sel dan jaringan tubuh terhadap insulin.

Diabetes tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling banyak diderita. Sekitar 90% hingga 95% penderita diabetes menderita diabetes tipe 2. Jenis diabetes ini paling sering diderita oleh orang dewasa yang berusia lebih dari 30 tahun dan cenderung semakin parah secara bertahap (Russel, 2011).

### **Penyebab diabetes tipe 2**

Penyebab utama diabetes tipe 2 karena insulin yang dihasilkan oleh pankreas tidak efektif untuk mengikat gula yang ada dalam darah akibat pola makan atau gaya hidup yang tidak sehat. Beberapa penyebab utama diabetes tipe 2:

1. Faktor keturunan
2. Pola makan atau gaya hidup yang tidak sehat.
3. Kadar kolesterol yang tinggi
4. Jarang berolahraga
5. Obesitas atau kelebihan berat badan.

Penyebab diabetes tipe 2 pada umumnya karena gaya hidup yang tidak sehat. Hal ini mengakibatkan metabolisme dalam tubuh tidak sempurna sehingga membuat insulin dalam tubuh tidak dapat berfungsi dengan baik. Hormon insulin dapat diserap oleh lemak yang ada dalam tubuh. Sehingga pola makan dan gaya hidup yang tidak sehat bisa membuat tubuh kekurangan insulin (Russel, 2011).

### **2.2.2 Gejala Diabetes**

Penderita diabetes mellitus umumnya menampakkan tanda dan gejala di bawah ini meskipun tidak semua tanda dan gejala dialami oleh penderita (Russel, 2011):

1. Jumlah urin yang dikeluarkan lebih banyak (Polyuria)
2. Frekuensi urin meningkat/berkemih terus menerus (Glycosuria)
3. Sering atau cepat merasa haus atau dahaga (Polydipsia)
4. Lapar yang berlebihan atau makan banyak (Polyphagia)
5. Kehilangan berat badan yang tidak jelas sebabnya
6. Kesemutan atau mati rasa pada ujung syaraf di telapak tangan dan kaki
7. Cepat lelah dan lemah setiap waktu
8. Mengalami rabun penglihatan secara tiba-tiba
9. Apabila luka/tergores lambat penyembuhannya
10. Mudah terkena infeksi terutama pada kulit
11. Menurunnya kemampuan seksual
12. Mengalami rasa mual bahkan muntah

### **2.2.3 Diagnosis Diabetes**

Dengan adanya gejala klinik atau komplikasi diabetes yang khas (misalnya renopati), diagnosa dapat dipastikan dengan penentuan kadar glukosa darah. Nilai di atas 7,8 mmol/l (pada lambung kosong) pada dua hari berlainan dianggap positif (WHO). Begitu pula post-load diatas 11,0 mmol/l, yaitu 2 jam setelah pemberian glukosa 75 gram.

Kriterium baru dari ADA (American Diabetes Association) menurunkan nilai batas (perut kosong) > 6,9 mmol/l. Kriterion post load ditiadakan karena tes toleransi glukosa dalam praktek adakalanya tidak dapat dilakukan. Nilai antara 6,1 - 7,0 mmol/l menunjukkan toleransi glukosa yang terganggu (Tjay dan Raharja, 2007).

## **2.2.4 Terapi Diabetes**

### **2.2.4.1 Terapi Farmakologis**

#### a. Obat Antidiabetika Oral (ADO)

##### 1. Sulfonilurea

Tolbutamida, klorpropamida termasuk obat generasi pertama sedangkan glikaliza, glipizida, glikidon dan glimepirida termasuk golongan ke dua dengan daya kerjanya atas dasar berat badan 10 - 100x lebih kuat.

Sulfonilurea menstimulasi sel-sel beta dari pulau Langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Di samping itu, kepekaan sel-sel beta bagi kadar glukosa darah diperbesar melalui pengaruhnya atas protein-transpor glukosa. Obat ini hanya efektif pada penderita tipe-2 yang tidak begitu berat, yang sel-sel betanya masih bekerja cukup baik.

##### 2. Kalium-channel blockers

Senyawa ini sama mekanisme kerjanya dengan Sulfonilurea, hanya pengikatan terjadi di tempat lain dan kerjanya lebih singkat.

Contoh: Repaglinida, Nateglinida

##### 3. Biguanida

Obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan (efek anoreksan) hingga berat badan tidak meningkat, maka layak diberikan kepada penderita yang kegemukan. Penderita ini biasanya mengalami resistensi insulin, sehingga Sulfonilurea kurang efektif.

Contoh: Metformin

##### 4. Glukosidase-inhibitor

Zat-zat ini bekerja atas dasar persaingan merintangi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian polisakarida menjadi monosakarida terhambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga puncak kadar gula darah dihindarkan. Kerja ini mirip dengan efek dari makanan yang kaya akan serat gizi.

Contoh: Akarbose dan Miglitol

#### 5. Thiazolidindion

Obat dari kelas ini dengan kerja farmakologi istimewa disebut insulin sensitizers. Berdaya mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin. Oleh karena ini penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat, juga kapasitas penimbunannya di jaringan ini. Efeknya ialah kadar insulin, glukosa dan asam lemak bebas dalam darah menurun, begitu pula gluconeogenesis dalam hati.

Contoh: Rosiglitazon dan Pioglitazon

#### 6. Penghambat DPP-4 (DPP-4 blockers)

Obat-obat kelompok terbaru ini bekerja berdasarkan penurunan efek hormon incretin. Incretin berperan utama terhadap produksi insulin di pankreas dan yang terpenting adalah GLPI dan GIP yaitu glukagon like peptide dan glucose dependent insulinotropic polypeptide. Incretin ini diuraikan oleh suatu enzim khas DPP-4 (dipeptidylpeptidase). Dengan penghambatan enzim ini, senyawa gliptin mengurangi penguraian dan inaktivasi incretin, sehingga kadar insulin akan meningkat.

Contoh: Sitagliptin dan Vildagliptin (Tjay dan Raharja, 2007).

#### b. Terapi Insulin

Keuntungan mendasar dari penggunaan insulin dibandingkan dengan obat antidiabetika oral dalam pengobatan DM adalah insulin terdapat dalam tubuh secara alamiah. Selain itu pengobatan dengan insulin dapat diberikan sesuai dengan pola sekresi insulin endogen.

Indikasi terapi dengan insulin (Ernawati, 2013):

1. Semua penyandang DM tipe I memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin oleh sel beta tidak ada atau hampir tidak ada.
2. Penyandang DM tipe II tertentu mungkin membutuhkan insulin bila terapi jenis lain tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah atau mengalami keadaan stress berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke.
3. DM gestasional dan penyandang DM yang hamil membutuhkan insulin bila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
4. Ketoasidosis diabetik
5. Hiperglikemik hiperosmolar non ketotik

6. Penyandang DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap akan memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.
7. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
8. Kontra indikasi atau alergi terhadap obat

Tujuan pemberian insulin pada semua keadaan tersebut bukan hanya untuk menormalkan glukosa darah tapi juga memperbaiki semua aspek metabolisme (Gunawan, 2007).

#### **2.2.4.2 Terapi Non Farmakologis**

Mahendra dkk, (2008) menyatakan untuk memperkecil resiko makin parahnya penyakit dan menurunkan risiko komplikasi diabetes mellitus, sejak awal kemungkinan timbulnya komplikasi kronis dapat dicegah dengan:

1. Mengatur pola makan sehat  
Tujuan dari perencanaan makan adalah untuk mempertahankan kadar glukosa darah senormal mungkin dan mengusahakan agar berat badan penderita mencapai batas seideal mungkin. Semua penderita diabetes harus melakukan diet dengan pembatasan kalori, terlebih untuk penderita yang obesitas.
2. Berolah raga secara teratur  
Keuntungan yang didapat dengan melakukan olahraga antara lain mendapatkan kesegaran tubuh, membuang kelebihan kalori sehingga dapat mencegah kegemukan, glukosa darah lebih terkontrol, mengurangi kebutuhan obat atau insulin, mencegah terjadinya diabetes dini bagi golongan risiko tinggi, menurunkan tekanan darah tinggi, mengurangi resistensi insulin bagi orang yang mengalami obesitas dan memperbaiki profil lemak darah yang terganggu.
3. Berhenti merokok dan mengurangi konsumsi alkohol  
Berhenti merokok akan meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel sehingga tidak terjadi penumpukan dalam tubuh. Adapun mengurangi alkohol akan menurunkan risiko terjadinya komplikasi pada penderita diabetes.

4. Menurunkan berat badan  
Bagi penderita disertai kegemukan, penurunan berat dapat mengurangi retensi insulin.
5. Menghindari stress  
Hindari stres dengan gaya hidup yang lebih santai. Tanamkan selalu pikiran positif agar pikiran tidak terbebani.

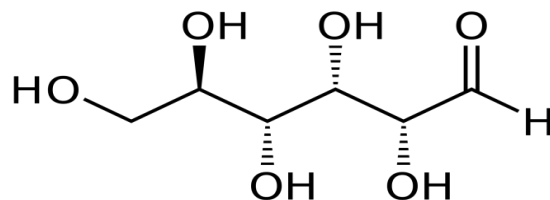
### 2.3 Infusa

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu  $90^{\circ}$  selama 15 menit.

Pembuatan:

Campur simplisia dengan derajat halus yang sesuai dalam panci dengan air secukupnya, panaskan di atas tangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai  $90^{\circ}$  sambil sekali-sekali diaduk. Serkai selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infus yang dikehendaki (Depkes, 1995).

### 2.4 Glukosa ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ), BM 198,17



**Gambar 2.2 Rumus Bangun Glukosa**

Dekstrosa atau glukosa (gambar 2.2) adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat.

Pemerian : Hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih, Tidak berbau, rasa manis.

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam air mendidih, mudah larut dalam air, larut dalam etanol mendidih, sukar larut dalam metanol.

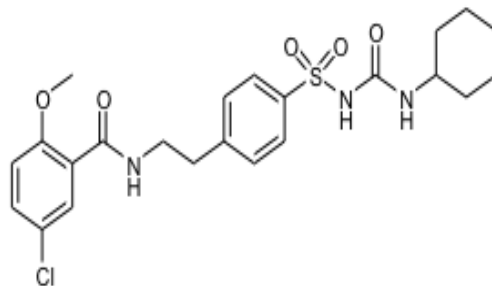
(Kemenkes RI, 2014)

### Metabolisme glukosa

Setelah karbohidrat dari makanan di degradasi dalam usus, glukosa lalu diserap ke dalam darah dan diangkut ke sel-sel tubuh. Untuk penyerapannya ke dalam sel-sel ini dibutuhkan insulin yang dapat diibaratkan sebagai kunci untuk

pintu sel. Sesudah masuk kedalam sel, glukosa lantas diubah di mitochondria menjadi energi atau ditimbun sebagai glikogen. Cadangan ini digunakan bila tubuh kekurangan energi karena misalnya berpuasa beberapa saat. Setiap kali kita makan hidratarang (gula), maka kadar glukosa darah akan naik. Sebagai reaksi, pankreas memproduksi dan melepaskan insulin guna memungkinkan absorpsi glukosa oleh sel, sehingga kadar glukosa darah turun lagi dan pankreas menurunkan produksi insulinnya. Dengan demikian kadar glukosa dapat bervariasi antara batas-batas normal dari 4 - 8 mmol/liter (1 mmol/l = 18 mg glukosa/dl darah) (Tjay dan Rahardja, 2007).

## 2. 5 Glibenklamid



**Gambar 2.3 Rumus Bangun Glibenklamid**

Glibenklamid (gambar 2.3) adalah obat pertama dari antidiabetik generasi kedua dengan khasiat hipoglikemiknya kira-kira 100 kali lebih kuat dari pada tolbutamida. Ampuh dimana obat-obatan lain tidak efektif (lagi). Risiko hipo juga lebih besar dan lebih sering terjadi. Pola kerjanya berlainan dengan sulfonilurea lain, yaitu dengan single dose pagi hari mampu menstimulir sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa (sewaktu makan). Dengan demikian selama 24 jam tercapai regulasi gula darah optimal yang mirip pola normal (Tjay dan Rahardja, 2007).

Pemerian : Serbuk hablur, putih atau hampir putih

Kelarutan : Agak sukar larut dalam metilen klorida , sukar larut dalam etanol dan metanol, praktis tidak larut dalam air.

(Kemenkes RI, 2014)

## 2.6 Hewan Percobaan

Hewan percobaan adalah spesies-spesies hewan yang dipelihara di laboratorium secara intensif dengan tujuan untuk digunakan dalam penelitian,

baik dibidang obat-obatan maupun zat kimia yang berbahaya/berkhasiat bagi manusia.

Percobaan-percobaan yang dilakukan dalam penelitian tentang pengetahuan obat-obatan secara biologis sangat membutuhkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas. Beberapa macam hewan yang dijadikan hewan percobaan, antara lain jenis hewan roden seperti mencit, tikus, kelinci dan marmut.

## **2.7 Tikus Putih**

Tikus merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan dalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi maupun dalam mempelajari tingkah laku.

Sistematika tikus putih (Syamsudin, 2011) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animal
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata (Craniata)
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: Rattus norvegicus

Adapun ciri-ciri tikus putih yang sehat sebagai berikut:

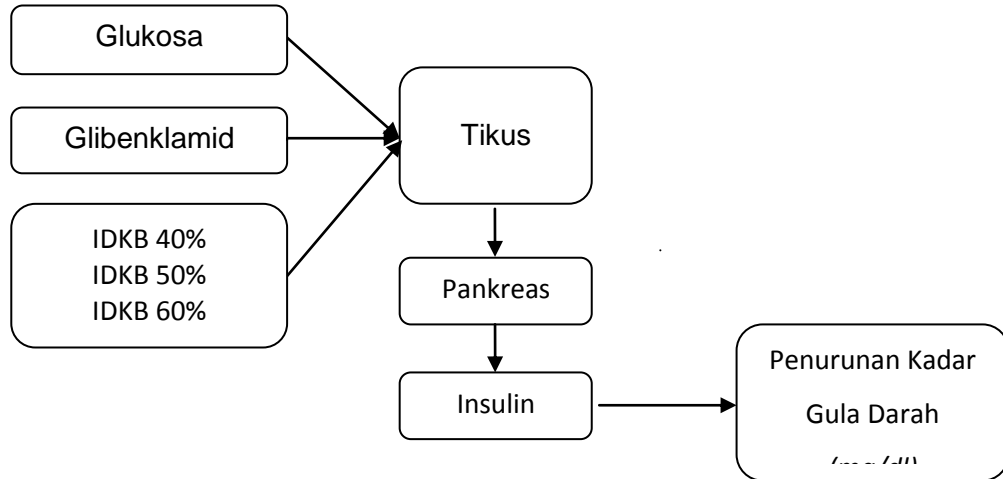
1. Tingkah laku yang lincah
2. Mata bulat
3. Telinga tegak dan bersih
4. Mulut kering
5. Bulu bersih
6. Kaki tidak berkeropeng.

Ciri-ciri tikus putih tidak sehat:

1. Menunjukkan tingkah laku yang lamban
2. Mata setengah tertutup
3. Telinga berkeropeng dan lemah
4. Mulut basah
5. Kaki berkeropeng.

## 2.8 Kerangka Konsep

### VARIABEL BEBAS



## 2.9 Defenisi Operasional

1. Diabetes Mellitus adalah sekumpulan gejala yang timbul dan ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal akibat tubuh kekurangan insulin.
2. Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati dengan air pada suhu  $90^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit.
3. Glibenklamid adalah obat penurunan kadar gula darah yang digunakan dalam penelitian ini sebagai pembanding penurunan kadar gula darah.
4. Glukosa adalah gula yang digunakan sebagai penginduksi kadar glukosa darah tikus

## 2.10 Hipotesis

Ada pengaruh infusa daun kembang bulan terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih.