

## I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes dapat terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menghancurkan sel-sel penghasil insulin pankreas, yang dikenal sebagai sel beta. Pada penderita diabetes tipe 1 menandakan bahwa individu tersebut memiliki tingkat insulin yang rendah atau sama sekali tidak ada. Namun pada diabetes tipe 2 merupakan diabetes yang terjadi karena pola hidup yang tidak seimbang. Diabetes tipe 2 adalah salah satu jenis diabetes yang paling umum di dunia. Terjadi ketika tubuh tidak menggunakan insulin dengan benar atau ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin (Makarim, 2024). Diabetes tipe 2 seringkali disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, seperti pola makan tinggi gula dan lemak, kurangnya aktivitas fisik, dan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol berlebihan, berbeda dengan diabetes tipe 1 yang lebih bersifat autoimun dan tidak dapat dicegah. Akibatnya, diabetes tipe 2 sering disebut sebagai "diabetes yang disebabkan oleh gaya hidup".

Diabetes mellitus pada tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan hiperkolesterolemia dan disebabkan oleh gangguan sekresi sel-sel pankreas atau gangguan kerja insulin. Penyakit ini menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Karena peran penting organ hati dalam menjaga kadar glukosa darah dalam batas normal, penyandang DM rentan terhadap kerusakan hati. Hiperglikemia dapat menyebabkan ketidakseimbangan reaksi oksidasi dan penurunan hepatosit (Lailatul Fitria, N., Lyrawati, D., & Handaru, 2015).

Organ hati juga dikenal sebagai liver. Hati merupakan organ penting dalam tubuh yang memiliki peran dalam metabolisme bahan-bahan atau zat-zat toksik dalam tubuh (Piché et al., 2020). Salah satu organ terbesar dalam sistem pencernaan tubuh, organ hati melakukan banyak hal dan berperan penting dalam sistem peredaran darah. Hal ini menyebabkan hati sering menjadi sasaran toksikan karena zat-zat toksik masuk ke tubuh melalui sistem gastrointestinal. Zat-zat toksik jika terlalu banyak berada dalam hati tentu dapat menyebabkan berbagai jenis kerusakan pada hati seperti degenerasi ataupun nekrosis hati (WebMD, 2020).

Kondisi Diabetes Mellitus tipe 2 dapat menyebabkan gangguan NAFLD hingga NASH. Penyakit perlemakan hati non-alkoholik atau *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah kelainan yang ditandai dengan akumulasi lemak berlebih pada sel-sel hepar/hepatosit. Fibrosis sebagai respon multi-seluler dapat muncul akibat adanya kerusakan hepar dengan kematian sel hepar. Terdapat hubungan antara *non-alkoholic fatty liver disease* (NAFLD) dengan diabetes mellitus tipe 2 melalui mekanisme resistensi insulin (Tan et al., 2022).

Resistensi insulin ditengarai sebagai faktor penting yang mendasari NAFLD. Seiring dengan meningkatnya prevalensi dan insidens obesitas dan sindrom metabolik, prevalensi dan insidensi NAFLD pun semakin meningkat. Hal ini menjadikan NAFLD sebagai penyebab tertinggi penyakit hati kronis di negara-negara maju maupun berkembang. Perlemakan hati ini sering berpotensi menjadi penyebab kerusakan hati dan sirosis. Kerusakan Hepatosit merupakan masalah serius bagi penderita diabetes mellitus tipe 2. Dengan mekanisme resistensi insulin yang dapat meningkatkan stres oksidatif dan mengaktifasi sinyal inflamatorik, mekanisme tersebut dapat mengarah kepada kerusakan hepar. Resistensi insulin dapat menyebabkan kerusakan hepar kronis seperti sirosis hingga gagal hepar.

Pada uji farmakologi/bioaktivitas pada hewan percobaan, pankreotomi dan pemberian zat kimia dapat menyebabkan diabetes melitus. Bahan toksik yang dapat menyebabkan pankreotomi dikenal sebagai diabetogen diantaranya seperti aloksan (Ni Luh Wayan Eva Wulan, 2024).

Penggunaan aloksan merupakan salah satu bahan kimia yang bersifat diabetogenik, Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan cara injeksi.

Konsumsi tanaman herbal baik secara langsung ataupun tidak langsung dapat membantu dalam menurunkan kadar gula dalam darah. Tidak hanya bermanfaat bagi bumbu dapur, sebagian besar tanaman rimpang juga bermanfaat sebagai obat herbal. Obat herbal tradisional dapat meningkatkan dan memperbaiki ekspresi gen dalam tubuh. Senyawa fenol dan flavonoid dalam tanaman obat merupakan senyawa yang dapat menurunkan kadar gula darah sehingga memiliki efek anti diabetes (Linda Wati, Linda Chiuman, Ali Napih Nasution, 2021). Adapun tanaman herbal tersebut adalah tanaman yang memiliki kandungan antioksidan yang tinggi. Antioksidan adalah senyawa yang dapat menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh (Mawarni et al., 2020). Rimpang temulawak merupakan bahan pembuatan obat tradisional yang paling utama. Khasiat temulawak sebagai upaya pemelihara kesehatan, disamping sebagai upaya peningkatan kesehatan atau pengobatan penyakit. Adapun komponen aktif yang bertanggung jawab sebagai antioksidan dalam rimpang temulawak adalah kurkumin (Regitha claudia, 2024).

Seiring perkembangan dan kemajuan teknologi pada dunia farmasi, pengobatan juga berkembang dari segi sediaan salah satunya adalah dengan nanoemulsi. Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang jernih, transparan, dan tembus cahaya dengan rentang diameter droplet rata-rata antara 50 dan 1000 nanometer (Wilson RJ, Li Y, Yang G, 2022). Nanoemulsi memiliki tetesan yang berukuran kecil dan memiliki luas permukaan yang tinggi sehingga dapat memberikan penyerapan yang lebih besar. Ekstrak temulawak diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi karena ukuran partikel flavonoid lebih kecil sehingga sediaan memiliki potensi aktivitas antidiabetes lebih tinggi. sediaan ini dapat meningkatkan efektivitas terapi obat dan meminimalkan efek samping serta reaksi toksik.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik membuat penelitian dengan judul “efektivitas nanoemulsi ekstrak temulawak (*Curcuma Zanthorrhiza Roxb*) terhadap derajat fibrosis dan skor NAFLD pada hepar tikus diabetes melitus tipe 2 pasca induksi aloksan”

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah melihat bagaimana efektivitas nanoemulsi ekstrak temulawak (*Curcuma Zanthorrhiza Roxb*) terhadap derajat fibrosis dan skor NAFLD pada hepar tikus diabetes melitus tipe 2 pasca induksi aloksan.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas nanoemulsi ekstrak temulawak (*Curcuma Zanthorrhiza Roxb*) terhadap derajat fibrosis dan skor NAFLD pada hepar tikus diabetes melitus tipe 2 pasca induksi aloksan.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui kandungan senyawa pada ekstrak temulawak (*Curcuma zanthorrhiza Roxb*) melalui skrining fitokimia
2. Melihat efektivitas pemberian dosis nanoemulsi ekstrak temulawak (*Curcuma zanthorrhiza Roxb*) pada dosis 50 mg/kgbb, 100 mg/kgbb, 150 mg/kgbb terhadap glukosa tikus diabetes melitus tipe 2.
3. Histopatologi dan skoring hepar tikus diabetes mellitus yang dilihat melalui derajat fibrosis dan skor NAFLD pada hepar yang diberikan pengobatan nanoemulsi ekstrak temulawak (*Curcuma zanthorrhiza Roxb*)

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi para peneliti, sebagai referensi pengembangan dan kajian ilmu biomedis terkait dengan efektivitas daun sirsak terhadap fungsi hati tikus (derajat fibrosis dan skor NAFLD) galur wistar jantan yang telah menurun. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan untuk mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya yang terkait dengan pemanfaatan ekstrak temulawak (*Curcuma zanthorrhiza* Roxb).
2. Bagi pembaca, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan pertimbangan tentang pemanfaatan temulawak (*Curcuma zanthorrhiza* Roxb) terhadap fungsi hati tikus galur wistar jantan.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan sumbangan ilmiah bagi dunia kesehatan tentang pemanfaatan temulawak (*Curcuma zanthorrhiza* Roxb) terhadap penurunan skor NAFLD dan tingkat nekrosis pada hepar tikus diabetes melitus.

## II. LANDASAN TEORI

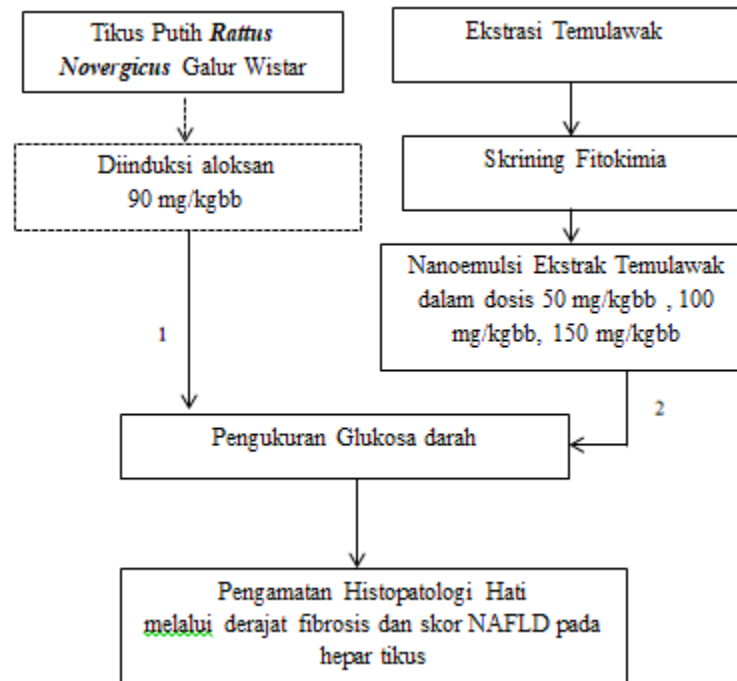
Kadar gula darah yang terlalu tinggi, juga dikenal sebagai glukosa, adalah penyakit kronis yang dikenal sebagai diabetes melitus, yang juga sering disebut sebagai penyakit gula atau kencing manis. Sel-sel tubuh biasanya menyerap glukosa dengan bantuan hormon insulin untuk mengubahnya menjadi energi, mengendalikan kadar glukosa dalam darah (Cerner, 2020). Namun, karena beberapa kondisi, tubuh orang dengan diabetes tidak dapat menyerap glukosa, seperti: pankreas tidak memproduksi cukup insulin, tubuh memiliki respons yang berbeda terhadap insulin, dan efek hormon lainnya yang menghambat kinerja insulin. Dikarenakan diabetes maka tubuh tidak optimal dalam penggunaan yang tidak efektif untuk produksi insulin. Pankreas merupakan organ yang berada di perut yang berfungsi untuk menghasilkan hormon yang disebut insulin, insulin berguna membantu glukosa masuk ke dalam sel (Spătărelu & Popa, 2021).

Hati merupakan kelenjar terbesar dan rumit dalam tubuh, berwarna merah kecoklatan, melakukan banyak hal untuk membantu pencernaan makanan dan metabolisme zat gizi dalam sistem pencernaan. Hati adalah organ penting tubuh yang bertanggung jawab atas metabolisme zat-zat toksik, Hal ini dapat menyebabkan organ hati sering menjadi sasaran toksikan, hal tersebut disebabkan karena zat-zat toksik masuk ke tubuh melalui sistem gastrointestinal yang kemudian diserap dan dibawa oleh vena porta ke hati (Huda MN, 2017). Dengan mudah proses ini dapat menyebabkan sel hati mengalami perubahan struktur sel atau gangguan fungsi. Jika zat toksik tersebut terlalu banyak berada dalam hati, tentu dapat menyebabkan berbagai jenis kerusakan hati, seperti nekrosis atau degenerasi hati (Rosita Y, 2011). Sebagai suatu kesatuan klinis, sekarang mulai mendapat banyak perhatian. Penyakit perlemakan hati non-alkoholik atau penyakit perlemakan hati non-alkoholik (NAFLD) adalah kondisi yang ditandai dengan akumulasi lemak yang berlebihan pada sel-sel hepar atau hepatosit (Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, 2015).

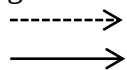
Temulawak, tanaman obat yang berasal dari Indonesia, memiliki bentuk yang mirip dengan kunyit. Tanaman ini disebut *Curcuma xanthorrhiza*. Temulawak memiliki banyak zat penting, seperti tanaman rempah lainnya, seperti kurkumin, serat, mineral, dan protein. Selain itu, tanaman herbal ini mengandung tiga senyawa aktif: p-toluilmetilkarbinol, turmeron, germakron, dan seskuiterpen d-kamper. Temulawak memiliki banyak manfaat kesehatan karena kandungannya. Selain membantu meningkatkan proses pencernaan tubuh, itu juga membantu meredakan kelelahan otot (dr. Budiyanto, 2025).

Tikus Norwegia (*Rattus norvegicus*) atau sering dikenal sebagai tikus putih adalah salah satu mamalia paling melimpah dengan penyebaran hampir di seluruh dunia. Tikus, mencit, dan hewan pengerat lainnya adalah hewan model yang banyak digunakan dalam penelitian untuk mendapatkan pemahaman tentang fungsi gen, etiologi dan mekanisme penyakit, dan keamanan dan efektivitas obat atau bahan kimia (M, 2012).

### III. Kerangka Konseptual



Keterangan :



Variabel Dependenden : melihat kadar glukosa dan histopatologi hati

melalui derajat fibrosis dan skor NAFLD hepar tikus.

1 : Pengukuran glukosa setelah induksi aloksan

2 : pengukuran glukosa setelah diberikan ekstrak

### Hipotesis Penelitian :

Mengacu kepada kerangka konseptual, maka hipotesis pada penelitian ini adalah nanoemulsi ekstrak temulawak (*Curcuma Zanthorrhiza Roxb*) berpengaruh efektif terhadap derajat fibrosis dan skor nafld pada hepar tikus diabetes melitus tipe 2 pasca induksi aloksan.