

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis dan kompleks. Diabetes melitus ini terjadi karena ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi atau merespons insulin secara optimal, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Sergio, 2023). Kadar glukosa darah yang meningkat dapat menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Banday *et al.*, 2020). Diabetes melitus diklasifikasikan ke dalam beberapa subtype umum, yaitu diabetes tipe 1, tipe 2, gestasional, dan jenis diabetes lainnya. Tipe diabetes melitus yang paling umum, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 (Chaudhary dan Tyagi, 2018).

Penderita diabetes melitus di Indonesia diperkirakan mencapai 19,5 juta orang dan diprediksi mengalami peningkatan mencapai 28,6 juta pada tahun 2045 (IDF Diabetes Atlas, 2021). Data diabetes melitus di dunia dari International Diabetes Federation Diabetes Atlas menyatakan bahwa 537 juta orang dewasa dari usia 20 sampai 79 tahun mengidap diabetes melitus. Pengidap diabetes melitus diprediksi jumlahnya akan terus meningkat pada tahun 2030 dan 2045. Data diabetes melitus di dunia, diperkirakan 17,7 juta lebih banyak pria daripada wanita yang menderita diabetes melitus (Kautzky-Willer *et al.*, 2023).

Hiperglikemia kronis yang berhubungan dengan diabetes dikaitkan dengan kegagalan organ, seperti retina, ginjal, jantung, pembuluh darah dan sistem saraf (Tsalamandris *et al.*, 2019). Diabetes melitus, yaitu penyakit metabolik yang

mempengaruhi berbagai organ, termasuk limpa dan ditandai dengan hiperglikemia kronis. Diabetes melitus menyebabkan kondisi limpa bagian pulpa putih atrofi, meningkatnya apoptosis limfosit dan berpengaruh pada peningkatan ukuran serta berat dari limpa tikus diabetes melitus (Pharma *et al.*, 2017; Said *et al.*, 2020).

Hiperglikemia memiliki hubungan erat dengan terjadinya komplikasi kronis penderita diabetes melitus. Kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan dan gangguan fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 menyebabkan inflamasi tingkat rendah kronis (Lisco *et al.*, 2021). Stres oksidatif dan inflamasi merupakan mediator utama terjadinya kerusakan limpa yang disebabkan oleh diabetes melitus (Hanchang *et al.*, 2022).

Stres oksidatif yang meningkat pada kondisi diabetes menyebabkan kerusakan limpa dan berpengaruh menurunkan sistem kekebalan tubuh. Streptozotocin yang diinduksikan akan menyebabkan diabetes dan perubahan struktural pada limpa, kemudian berpengaruh menurunnya sistem kekebalan tubuh penderita diabetes (Khatun *et al.*, 2024). Hanchang *et al.* (2022) menyatakan bahwa organ limpa yang rusak akibat dari kondisi diabetes dapat meningkatkan defisiensi imun, kemudian mengakibatkan risiko infeksi, morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes.

Diabetes melitus berkaitan dengan sistem imun bawaan yang mempengaruhi fungsi seluler seperti kemotaksis, fagositosis, perlawanan patogen oleh monosit, makrofag, dan neutrofil. Penderita diabetes melitus mengalami penurunan fungsi seluler normal, dan perubahan aktivitas enzim serta sekresi sitokin pada monosit, makrofag, dan neutrofil (Rajana, 2017).

Sitokin merupakan protein kecil non struktural dengan berat molekul rendah 8 sampai 40 kilo dalton yang memiliki fungsi dalam pengaturan kompleks terhadap inflamasi dan imunitas (Ray, 2016). Sitokin pada diabetes melitus tipe 1 memiliki peran sentral dalam mengatur hubungan multiseluler antara sel β dan sel imun (Khalil *et al.*, 2021).

Interleukin-2 (IL-2), merupakan salah satu sitokin yang memiliki peran untuk meningkatkan imunitas dan toleransi imun. IL-2 sebagian besar disekresikan oleh sel T CD4+ yang teraktivasi dan tingkat yang lebih rendah disekresikan oleh CD8+, DC, sel NK dan sel NKT. Sel T, IL-2 sangat penting untuk mendorong proliferasi dan diferensiasi sehingga memastikan respons imun yang kuat terhadap patogen dan meningkatkan kekebalan tubuh (Keindl, 2021). Penderita diabetes melitus mengalami penurunan sinyal IL-2 karena fosforilasi STAT-5 yang buruk pada kaskade sinyal IL-2 dan pada *single nucleotide polymorphisms* (Nirenjen *et al.*, 2023).

Interleukin-2 yang meningkat pada jaringan adiposa berhubungan dengan peradangan metabolik. Kondisi obesitas sebanding dengan peningkatan Interleukin-2. Tingkat ekspresi RNA IL-2 dalam jaringan adiposa menunjukkan korelasi positif dengan kadar glukosa darah puasa plasma, hemoglobin terglikasi, protein C-reaktif (CRP), dan trigliserida. Interleukin-2 dapat digunakan menjadi penanda dalam perkembangan inflamasi metabolik dan resistensi insulin (Kochumon *et al.*, 2020).

Defisiensi imun terjadi karena kadar glukosa yang tinggi dan tidak terkontrol. Defisiensi imun ini dalam waktu lama dapat menurunkan fungsi sel

leukosit sehingga penderita rentan terkena infeksi dan menyebabkan inflamasi (Handayani *et al.*, 2022). Sel darah putih merupakan komponen penting dari sistem kekebalan tubuh manusia (Krutsri, 2023). Leukosit, neutrofil, dan limfosit adalah jenis sel darah putih, ketika terjadi peningkatan jumlah sel darah tersebut maka merupakan penanda dari kondisi diabetes melitus, karena semakin tinggi kadar sel darah putih maka akan semakin tinggi pula kadar gula darah (Zhang *et al.*, 2017).

Suku Madura adalah salah satu suku di Indonesia yang masih mempertahankan praktik pemanfaatan tumbuhan sebagai ramuan obat tradisional. Pemanfaatan tumbuhan obat di daerah Sumenep, Madura, menggunakan 36 tumbuhan sebagai obat tradisional yang digunakan untuk mengatasi bau badan hingga diabetes melitus. Organ pada tumbuhan yang paling sering digunakan, yaitu daun dengan teknik pembuatan obat tradisional menggunakan metode penumbukkan (Purwanti *et al.*, 2020).

Tumbuhan yang digunakan untuk ramuan herbal kencing manis, yaitu tumbuhan insulin, sirih merah, kayu manis, ketumbar, dan temulawak. Tumbuhan yang terdapat di dalam ramuan herbal kencing manis tersebut mengandung senyawa seperti polifenol, tanin, alkaloid, dan terpenoid. Daun *Tithonia diversifolia* yang telah diekstrak mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih wistar yang memiliki efek sebagai antidiabetes pada pemberian dosis sebesar 5,14 ml/200g BB (Sasmita *et al.*, 2017).

Safithri *et al.* (2023) menyatakan bahwa pemberian ekstrak kombinasi sirih merah, jahe dan kayu manis dengan perbandingan 42%: 25%: 33% selama

14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus hingga 55,42%, menurunkan trigliserida darah, peningkatan jumlah pulau langerhans dan sel β pankreas tikus, peningkatan kadar HDL, serta menekan penurunan berat badan tikus diabetes melitus. Kayu manis digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk terapi dalam mengatasi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus. Nurinda *et al.* (2022) menyatakan bahwa terjadi peningkatan kadar insulin dengan pengaplikasian kombinasi ekstrak kayu manis dan jahe, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan ini sebanding dengan penggunaan kontrol obat glibenklamid. Ekstrak kombinasi kayu manis dan jahe dapat mengontrol kadar gula darah dalam kondisi gula darah yang tinggi.

Tumbuhan *Coriandrum sativum* yang diberikan oral dengan dosis 40 mg/kg menunjukkan aktivitas antihiperglikemik pada tikus yang diinduksi *streptozotocin* (Das *et al.*, 2019). Ekstrak daun ketumbar memiliki aktivitas antidiabetes pada dosis 400 mg/kg dengan cara memperbaiki dan meregenerasi sel β pada pankreas dan menghambat enzim α -glukosidase pada usus halus. Minyak ketumbar juga memiliki kemampuan sebagai antihiperglikemik, sehingga pada tumbuhan *Coriandrum sativum* pada berbagai organnya memiliki potensi sebagai antihiperglikemik (Aligita *et al.*, 2018; Mahmoud *et al.*, 2022).

Tikus galur wistar merupakan salah satu hewan laboratorium yang paling sering digunakan dalam uji praklinik. Tikus wistar dikembangkan pertama kali pada tahun 1906 di *Wistar Institute* dan merupakan hewan model praklinik yang ideal hingga saat ini (Koolhas, 2010; Fitia dan Mulyati, 2014). Hewan uji berupa tikus diabetes melitus diperoleh dengan menginduksikan *streptozotocin* yang

merupakan bahan kimia diabetogenik digunakan untuk membuat tikus diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 (Ghasemi dan Jeddi, 2023).

Keterbaruan dari penelitian ini, yaitu dengan penggunaan ramuan herbal kencing manis yang mengandung multikomponen tumbuhan. Multikomponen tumbuhan ini terdiri dari daun insulin, sirih merah, kayu manis, biji ketumbar, dan temulawak. Ramuan herbal kencing manis ini diyakini oleh masyarakat madura dapat digunakan sebagai antidiabetes tetapi belum ada bukti ilmiah tentang hal tersebut. Ramuan herbal kencing manis pada penelitian ini diaplikasikan pada tikus wistar jantan dengan tujuan untuk menganalisis kandungan senyawa fitokimia ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura, dan menganalisis pengaruhnya terhadap indeks splenosomatik, mikroskopik limpa, dan kadar interleukin 2 tikus jantan galur wistar diabetes.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah kandungan senyawa fitokimia ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura ?
2. Bagaimanakah pengaruh ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura terhadap indeks splenosomatik limpa tikus jantan galur wistar diabetes ?
3. Bagaimanakah pengaruh ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura terhadap mikroskopik limpa tikus jantan galur wistar diabetes ?
4. Bagaimanakah pengaruh ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura terhadap kadar interleukin 2 tikus jantan galur wistar diabetes ?

1.3. Tujuan

1. Menganalisis kandungan senyawa fitokimia ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura.
2. Menganalisis pengaruh ramuan herbal kencing manis asal Pamekasan Madura terhadap indeks splenosomatik, mikroskopik limpa, dan kadar interleukin 2 tikus jantan galur wistar diabetes.

1.4. Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dalam pengembangan obat herbal yang dapat digunakan sebagai antihiperglikemia dan memberikan bukti data pendukung mengenai potensi ramuan herbal pada organ limpa.