

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Kadar gula darah untuk diagnosis diabetes adalah gula darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL dan gula darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL (WHO, 2022). Penyakit DM termasuk salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia karena komplikasinya yang luas dan bersifat progresif (Chatterjee *et al.*, 2017). Jumlah penderita diabetes di dunia adalah 589 juta pada tahun 2024. Prevalensi diabetes pada orang dewasa di Indonesia adalah 11,3%, yang berarti terdapat sekitar 20.426.400 orang dewasa penderita diabetes (International Diabetes Federation., 2025). Menurut Al-Lawati (2017) diabetes tidak hanya masalah klinis tetapi juga darurat kesehatan masyarakat secara global, karena dampak negatif dari penyakit ini bagi kesehatan tubuh.

Hiperglikemia kronis merupakan salah satu tanda yang muncul pada DM akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Ciri klinis yang paling umum adalah gejala klasik berupa poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), polifagia (meningkatnya nafsu makan), dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas (WHO, 2022). Penderita juga sering mudah lelah, penglihatan kabur, luka yang sulit disembuhkan, serta rentan terhadap infeksi. Diabetes melitus tidak hanya sebatas peningkatan kadar glukosa darah, tetapi juga menyebabkan gangguan metabolisme yang berdampak pada berbagai organ tubuh. Hiperglikemia kronis dapat menimbulkan stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel, yang kemudian berujung pada kerusakan organ target (Szkudelski, 2021).

Hepar merupakan organ vital yang memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis glukosa melalui mekanisme glikogenesis, glikogenolisis, dan glukoneogenesis (Petersen *et al.*, 2019). Glikogenesis terjadi ketika glukosa darah berlebih disimpan dalam bentuk glikogen melalui aktivitas enzim glikogen sintase, yang menjadi cadangan energi utama tubuh (Patino, 2024). Glikogenolisis terjadi ketika glikogen dipecah kembali menjadi glukosa yang dikatalisis oleh enzim glikogen fosforilase (Ramatchandirin *et al.*, 2023). Glukoneogenesis adalah proses pembentukan glukosa baru dari substrat non-karbohidrat seperti asam amino, laktat, dan gliserol (Zhang *et al.*, 2019). Ketiga jalur metabolik tersebut dikontrol secara ketat oleh regulasi hormonal. Insulin menstimulasi glikogenesis dan menghambat glikogenolisis serta glukoneogenesis, sementara glukagon dan kortisol memiliki efek sebaliknya (Shah, 2023). Penderita diabetes, sering mengalami gangguan fungsi hati akibat resistensi insulin dan stres oksidatif yang menyebabkan perubahan morfologi maupun histologi struktur hepar (Asrani *et al.*, 2019).

Terapi farmakologis seperti metformin, sulfonilurea, insulin, hingga inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) telah lama digunakan untuk mengendalikan diabetes melitus. Obat-obatan tersebut sering menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, gangguan pencernaan, dan hepatotoksisitas sehingga penelitian berbasis herbal penting untuk dikembangkan (Chatterjee *et al.*, 2017). Indonesia sebagai negara dengan biodiversitas tinggi memiliki potensi besar dalam pengembangan tanaman obat untuk terapi DM (Prisdiany *et al.*, 2021). Tanaman lokal seperti sambiloto (*Andrographis paniculata*), brotowali (*Tinospora crispa*), dan daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) terbukti memiliki efek anti-

hiperglikemik melalui mekanisme peningkatan sekresi insulin, peningkatan sensitivitas insulin, maupun aktivitas antioksidan (Liyanagamage *et al.*, 2020). Menurut Moscalu *et al.* (2023) berbagai tanaman obat mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pemanfaatan herbal dapat menjadi pelengkap maupun alternatif terapi farmakologis dalam pengelolaan diabetes. Pengobatan tradisional yang masih digunakan di masyarakat adalah ramuan herbal madura, khususnya ramuan herbal kencing manis.

Ramuan herbal kencing manis madura merupakan salah satu obat tradisional yang diproduksi di Kampung Arab, Kecamatan Waru, Kabupaten Pamekasan, Madura. Ramuan herbal kencing manis madura merupakan salah satu bentuk pengobatan tradisional yang secara turun-temurun digunakan masyarakat Madura untuk mengatasi gejala diabetes melitus. Komposisi ramuan herbal kencing manis madura terdiri atas campuran daun sirih merah (*Piper crocatum*), daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*), biji ketumbar (*Coriandrum sativum*), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang kaya akan fitokimia. Prisdiany *et al.* (2021) mengemukakan ramuan tradisional Indonesia terbukti mengandung flavonoid, polifenol, alkaloid, dan terpenoid dengan efek antihiperglikemik, antioksidan, serta hepatoprotektif. Kandungan fitokimia diyakini mampu melindungi organ vital seperti hepar dari kerusakan akibat kondisi hiperglikemia. Liyanagamage *et al.* (2020) juga menyatakan bahwa penggunaan tanaman obat di Asia Selatan, termasuk Indonesia, masih sangat tinggi untuk terapi diabetes karena efektivitas dan keterjangkauannya. Ramuan herbal

kencing manis madura memiliki potensi menjadi obat alternatif DM yang dapat diuji lebih lanjut dengan menggunakan hewan coba untuk mendapatkan dosis yang tepat dan efikasinya.

Tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan uji karena memiliki kemiripan metabolisme glukosa dengan manusia (Samuel & Shulman, 2019). Kondisi diabetes didapatkan dengan induksi streptozotocin (STZ), yaitu senyawa toksik yang merusak sel beta pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT2) sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemia (Lenzen, 2023). Induksi STZ dapat menghasilkan model DM tipe 1 maupun tipe 2, bergantung pada dosis dan metode pemberian. Menurut Zheng *et al.* (2018) model hewan diabetes berbasis STZ sangat baik dalam mengevaluasi efektivitas terapi antidiabetik serta histomorfometri hepar untuk menilai efek pengobatan.

Histomorfometri adalah pendekatan kuantitatif untuk melihat struktur jaringan pada tingkat seluler dan jaringan dengan mengukur parameter seperti luas sel, diameter, kepadatan sel, dan bagian yang terlibat dalam proses patologis atau fisiologis (Sziva *et al.*, 2022). Metode ini mengubah observasi kualitatif menjadi data numerik yang dapat dianalisis secara statistik sehingga meningkatkan objektivitas penilaian jaringan dalam studi eksperimental dan klinis (Vdoviaková *et al.*, 2015). Parameter penelitian histomorfometri hepar yang sering diukur meliputi diameter sel vena sentralis dan diameter sel hepatosit. Histomorfometri hepar menjadi indikator yang dianalisis pada penelitian untuk memahami patogenesis dan mengevaluasi potensi pengobatan (Moscalu *et al.*, 2023).

Penelitian terdahulu telah membuktikan efektifitas dari tanaman obat tunggal seperti sambiloto, brotowali, dan daun insulin namun kajian ilmiah mengenai efek sinergis kombinasi herbal tradisional masih terbatas (Liyanagamage *et al.*, 2020). Penelitian fitoterapi diabetes di Indonesia sebagian besar berfokus pada penurunan kadar glukosa darah dan status oksidatif, tanpa mengevaluasi perubahan histomorfometri hepar sebagai organ utama metabolisme glukosa (Nor *et al.*, 2025). Secara spesifik belum ada penelitian ramuan herbal kencing manis madura yang terdiri dari campuran beberapa tanaman aktif terhadap histomorfometri hepar pada model tikus diabetes yang diinduksi STZ. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui potensi hepatoprotektif dan perbaikan histologis hepar yang diinduksi oleh ramuan herbal kencing manis madura, sehingga dapat menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan fitoterapi tradisional untuk penderita diabetes.

1.2.Rumusan Masalah

- 1.2.1. Bagaimana pengaruh ramuan herbal kencing manis madura terhadap histomorfometri hepar tikus putih diabetesi?
- 1.2.2. Pada dosis berapa ramuan herbal kencing manis madura efektif memperbaiki histomorfometri hepar tikus putih diabetesi?

1.3.Tujuan

- 1.3.1. Menganalisis histomorfometri hepar tikus putih diabetesi setelah pemberian sediaan ramuan herbal kencing manis madura.
- 1.3.2. Menentukan dosis yang efektif pada penelitian ini untuk memperbaiki histomorfometri hepar tikus putih diabetesi

1.4.Manfaat

- 1.4.1. Menjadi dasar ilmiah untuk penelitian lanjutan terkait pemanfaatan ramuan herbal kencing manis madura dalam terapi diabetes melitus.
- 1.4.2. Memberikan informasi mengenai efek ramuan herbal kencing manis madura terhadap perubahan histomorfometri hepar tikus diabetesi