

RINGKASAN

ERNA SUSILOWATI. Pengaruh Minuman Seduhan Wedang Uwuh terhadap Glukosa Darah, Stres Oksidatif dan Ekspresi Gen IRS-1 pada Tikus Diabetes Melitus. Dibimbing oleh : KATRIN ROOSITA, RIMBAWAN dan EVY DAMAYANTHI.

Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin (Samson *et al.* 2023). Insufisiensi insulin disebabkan oleh gangguan produksi insulin oleh sel sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel sel tubuh terhadap insulin. Diabetes Melitus merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular (*noncommunicable disease*) (Roosita *et al.* 2020). Pada tahap awal penyakit, terjadi penurunan sensitivitas insulin yang dikenal sebagai resistensi insulin dan sebagai kompensasi sel pankreas meningkatkan sekresi insulin yang mengakibatkan keadaan hiperinsulinemia. Seiring perkembangan penyakit, sel-sel pankreas kehilangan kemampuan untuk mengeluarkan insulin dalam jumlah besar (Felisbino *et al.* 2021).

DM merupakan penyakit dengan morbiditas, disabilitas, dan mortalitas yang signifikan telah mempengaruhi semakin banyak orang di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memproyeksikan bahwa diabetes akan menjadi penyebab kematian ke-7 pada tahun 2030 (Ijaz *et al.* 2019). Diprediksi bahwa pada tahun 2030, negara-negara berkembang akan mencapai 77,6% dari semua pasien diabetes (Antwi *et al.* 2023). Menurut survei oleh Federasi diabetes internasional, prevalensi DMT2 diperkirakan akan melebihi 10% dari populasi orang dewasa global pada tahun 2040. DMT2 yang ditandai dengan hiperglikemia pada kasus resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin juga merupakan penyakit heterogen multigen yang merupakan hasil interaksi faktor genetik dan lingkungan (Samson *et al.* 2023)

Saat ini obat tradisional telah banyak digunakan oleh masyarakat karena mahalnya atau tidak tersedianya obat modern/sintetis dan kepercayaan obat tradisional lebih aman (Cita dan Arifah, 2021). Masyarakat pulau Jawa telah memanfaatkan tanaman tradisional untuk mengobati berbagai penyakit termasuk Diabetes Melitus. Minuman tradisional yang dikonsumsi campuran berbagai herbal salah satunya adalah wedang uwuh (Lau *et al.* 2022). Wedang uwuh merupakan minuman tradisional khas daerah Yogyakarta yang telah dilaporkan memiliki aktivitas tinggi antioksidan. Komponen dari wedang uwuh berupa kayu secang, jahe, kayu manis, kapulaga dan cengkeh (Harijono *et al.* 2021)

Wedang uwuh memiliki aktivitas anti diabetes karena adanya senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid, flavonoid, fenolik, glikosida dan ada zat bioaktif yaitu brazilin, eugenol, kaempferol, quercetin, 6-gingerol (Setyowati *et al.* 2023). Senyawa tersebut memiliki mekanisme antidiabetes melalui penghambatan enzim glukosidase dan α -amilase, penghambatan enzim DPPIV dan peningkatan translokasi GLUT-1 dan GLUT-4 (Cita dan Arifah, 2021)

Kadar glukosa darah yang tinggi dapat meningkatkan produksi radikal bebas yang dapat memperburuk stres oksidatif. Stres oksidatif dapat merusak sel-sel dan jaringan tubuh sehingga meningkatkan risiko komplikasi serius. Antioksidan berperan penting dalam melawan radikal bebas dengan menetralsirkannya, sehingga mengurangi kerusakan sel dan mengurangi dampak buruk dari stres oksidatif. Fitokimia yang terkandung pada minuman seduhan wedang uwuh dengan sifat antioksidannya (Brazilin, Gingerol, Kaemperol, Tanin dan Kuersetin) mampu mengurangi stres oksidatif, melindungi sel beta pankreas, dan meningkatkan fungsi insulin. Inflamasi kronis pada diabetes melitus memperburuk resistensi insulin dan merusak jaringan tubuh. IRS-1 adalah komponen kritis dalam jalur sinyal insulin. Gangguan ekspresi IRS-1 berkontribusi pada resistensi insulin. Senyawa Fitokimia meningkatkan ekspresi IRS-1, memperbaiki sinyal insulin dan membantu mengendalikan glukosa darah. Mengklarifikasi keterlibatan varian genetik dalam pengembangan DMT2 sangat penting untuk memahami patogenesisnya. Minuman tradisional dengan campuran berbagai herbal salah satunya adalah wedang uwuh. Pemberian nutrasetikal

wedang uwuh berupa produk pangan serta pengaruhnya terhadap glukosa darah, kondisi stress oksidatif dan ekspresi gen IRS-1 pada tikus model diabetes belum pernah diteliti. Hal ini menjadi alasan peneliti untuk melakukan kajian praklinik produk nutrasetikal berupa minuman seduhan wedang uwuh pada tikus model diabetes. Uji praklinis ini dilakukan pada tikus model diabetes untuk melihat bagaimanakah pengaruh pemberian minuman seduhan wedang uwuh terhadap kadar glukosa darah, status stress oksidatif dan ekspresi gen IRS-1 tikus model Diabetes.

Tujuan Umum dari Penelitian ini menganalisis pengaruh senyawa fitokimia yang terkandung dalam Wedang Uwuh terkait dengan DMT2, glukosa darah, stress oksidatif, ekspresi gen IRS-1 pada tikus model Diabetes Melitus. Tujuan khusus : a) Menganalisis kandungan senyawa fitokimia (Brazilin, Gingerol, kaemperol, eugenol, tanin), kapasitas antioksidan, dan aktivitas inhibisi glukosidase pada pada wedang uwuh. b) Menganalisis pengaruh pemberian minuman wedang uwuh terhadap kadar glukosa darah pada tikus model diabetes yang diinduksi Streptozotocin (STZ). c) Menganalisis pengaruh pemberian minuman Wedang Uwuh terhadap stress oksidatif (MDA) pada tikus model Diabetes yang di induksi Streptozotocin (STZ). d) Menganalisis interaksi senyawa fitokimia dalam Wedang Uwuh terhadap ekspresi gen IRS-1 yang terkait dengan DMT2.

Penelitian menggunakan desain studi eksperimental (Experimental Design). Persiapan simplisia, pengujian kandungan senyawa bioaktif dan kapasitas antioksidan pada wedang uwuh dengan metode DPPH dan pengujian kandungan fitokimia pada wedang uwuh dengan metode HPLC di laboratoriuin Biofarmaka IPB. Pemeliharaan tikus dan aplikasi perlakuan in vivo di Laboratorium IPB. Pengujian kadar gula darah tikus, kadar hormone insulin, ekspresi Gen IRS1 dilaboratorium Satwa Primata. Pengukuran kadar MDA organ hati dilakukan di Biofarmaka IPB. Pelaksanaan penelitian akan dimulai pada bulan April 2025.

Tahapan penelitian yakni diawali dengan penyiapan bahan wedang uwuh terdiri dari simplisia kayu secang, jahe, kapulaga, cengkeh dan kayu manis. Bahan baku di keringkan dan dihaluskan menggunakan blender dan diayak 60 mesh dan didapatkan serbuk simplisia masing-masing bahan dengan komposisi kayu secang 50%, jahe 20%, kayu manis 25%, kapulaga 3% dan cengkeh 2% . Satu kemasan wedang uwuh celup memiliki berat bahan yang digunakan dalam satu kantong celup 20 gr . Air mendidih yang dibutuhkan untuk penyeduhan satu kemasan wedang uwuh celup sebesar 85 ml kemudian di diamkan selama 15 menit. Selanjutnya seduhan wedang uwuh diuji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH, uji fitokimia (brazilin, gingerol, tanin, kaemperol dan kuersetin) dengan metode HPLC dan menguji inhibitor α – glukosidase dengan metode ELISA. Pada tahap ketiga adalah penyiapan dan perlakuan hewan coba. 30 tikus Sprague Dawley jantan dengan berat 230–250 g pada usia delapan minggu digunakan dalam penelitian ini . Tikus di induksi STZ dengan dosis 50 mg/kg untuk tikus kelompok diabetes. Semua hewan percobaan diberi makanan dan air minum standar komersial sesuai kebutuhan tikus dan dikurung dalam kandang dengan kondisi laboratorium yang terkontrol. Hewan percobaan diaklimatisasi selama dua minggu sebelum percobaan. Kadar glukosa darah puasa (GDP) dan berat badan diukur setiap minggu. Glukosa darah diukur menggunakan glukometer Accu-Chek® Active dengan pengambilan darah ekor. Hiperglikemi tercapai jika gula darah tikus >150 mg/dl (Fajarwati *et al.* 2023). Tikus yang diabetes kemudian diacak dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok tikus diabetes. Intervensi minuman seduhan wedang uwuh dilakukan selama 28 hari. Pada tahapan keempat adalah pembedahan dan pemeriksaan kadar MDA dan ekspresi gen IRS-1. Semua data yang didapatkan diolah menggunakan program komputer Microsoft Excel 2019 dan dianalisis dengan Statistical Program Social Sciences (SPSS) Statistic 25. Analisis data yang dilakukan meliputi analisis deskriptif untuk mengetahui nilai masing-masing parameter berupa nilai rata-rata, standar deviasi, dan uji beda. Data semua biomarker dianalisis menggunakan uji beda One-Way ANOVA dan uji lanjut Duncan dengan nilai perbedaan nyata ($P < 0.05$).

Kata Kunci : Diabetes melitus ,Gen IRS-1, Glukosa darah , Stres oksidatif, Uwuh