

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia kronis akibat defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (American Diabetes Association/ADA, 2022). Di antara berbagai tipe DM, diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan yang paling umum, mencakup lebih dari 90% dari seluruh kasus DM di dunia. Berdasarkan laporan International Diabetes Federation (IDF) tahun 2023, diperkirakan 537 juta orang dewasa di seluruh dunia hidup dengan diabetes, dan angka ini diprediksi meningkat tajam menjadi 783 juta pada tahun 2045 apabila tidak dilakukan intervensi yang efektif (IDF, 2023).

Indonesia menempati posisi kelima negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia dengan estimasi 19,5 juta penderita pada tahun 2021, dan diproyeksikan mencapai 28,6 juta pada 2045 (IDF, 2023). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan RI tahun 2021 menunjukkan prevalensi DM pada penduduk Indonesia usia ≥ 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter mencapai 2,0%, meningkat dibandingkan Riskesdas 2018 sebesar 1,5%. Tingginya prevalensi ini disertai dengan meningkatnya beban ekonomi, morbiditas, dan mortalitas akibat komplikasi DM seperti neuropati, retinopati, nefropati, dan penyakit kardiovaskular (Kemenkes RI, 2022).

Secara patofisiologi, DMT2 ditandai oleh dua kelainan utama yang saling berkaitan: resistensi insulin pada jaringan target (hepar, otot skeletal, dan jaringan adiposa) dan kegagalan progresif sel beta pankreas dalam mengkompensasi resistensi insulin tersebut dengan meningkatkan produksi insulin (Zheng et al., 2021). Kondisi hiperglikemia kronik yang tidak terkontrol memicu kaskade kerusakan oksidatif melalui produksi reactive oxygen species (ROS) berlebihan, aktivasi jalur poliol, pembentukan advanced glycation end-products (AGEs), aktivasi protein kinase C (PKC), dan peningkatan fluks heksosamin yang secara kolektif merusak berbagai organ vital (Yaribeygi et al., 2020).

Terapi konvensional DMT2 mencakup modifikasi gaya hidup dan pemberian obat hipoglikemik oral (OHO) seperti metformin, sulfonilurea, tiazolidinedion, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, dan agonis GLP-1. Meskipun terapi ini terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, penggunaan jangka panjang berpotensi menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, seperti gangguan gastrointestinal (metformin), hipoglikemia (sulfonilurea), peningkatan berat badan (tiazolidinedion), infeksi saluran kemih dan genitalia (inhibitor SGLT-2), serta biaya yang relatif tinggi yang membebani pasien dan sistem kesehatan (Rinaldi et al., 2022). Hal ini mendorong pencarian terapi alternatif yang lebih aman, efektif, dan terjangkau, termasuk pemanfaatan tanaman obat.

Seledri (*Apium graveolens* L.), famili Apiaceae, merupakan tanaman hortikultura yang sangat populer di Indonesia dan telah lama dimanfaatkan secara tradisional sebagai obat antidiabetes, antihipertensi, diuretik, dan antiinflamasi (Kooti & Daraei, 2022). Tanaman ini

kaya akan berbagai senyawa bioaktif, di antaranya flavonoid (apiin, apigenin, luteolin, quersetin, kaempferol), asam fenolik (asam klorogenat, asam p-kumarat), phthalida (3-n-butylphthalide, sedanolide), vitamin C, vitamin E, beta-karoten, dan mineral yang berperan dalam berbagai aktivitas biologis (Nambiar & Matela, 2023).

Berbagai penelitian praklinis dan in vitro telah membuktikan potensi antidiabetes dari berbagai bagian tanaman seledri. Mekanisme antidiabetes seledri yang telah teridentifikasi antara lain: (1) inhibisi enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase sehingga memperlambat pencernaan karbohidrat dan absorpsi glukosa di usus halus; (2) aktivasi reseptor PPAR- γ yang meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer; (3) proteksi sel beta pankreas dari kerusakan oksidatif melalui aktivitas antioksidan flavonoid; (4) inhibisi enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) yang meningkatkan kadar GLP-1 aktif sehingga menstimulasi sekresi insulin; dan (5) modulasi jalur sinyal insulin melalui aktivasi PI3K/Akt (Nambiar & Matela, 2023; Kooti & Daraei, 2022; Fajriah & Triyasmono, 2021).

Penelitian oleh Khoiri et al. (2022) membuktikan bahwa ekstrak etanol seledri 400 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia sebesar 52,3%. Studi Nugroho et al. (2023) pada tikus model DMT2 yang diinduksi streptozotocin-nikotinamid menunjukkan bahwa pemberian ekstrak seledri 200 mg/kgBB secara signifikan menurunkan glukosa darah puasa dan meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, Siregar et al. (2021) melaporkan bahwa apigenin yang merupakan flavonoid dominan dalam seledri memiliki aktivitas inhibisi alfa-glukosidase dengan nilai IC_{50} 8,47 μ M, lebih kuat dari akarbosa (IC_{50} 14,32 μ M).

Model hewan diabetes menggunakan induksi streptozotocin (STZ) kombinasi nikotinamid (NA) secara luas digunakan untuk merepresentasikan kondisi DMT2 pada penelitian praklinis. Kombinasi STZ-NA menghasilkan hiperglikemia parsial yang menyerupai DMT2 dengan mempertahankan sebagian fungsi sel beta pankreas, berbeda dengan model DM tipe 1 menggunakan STZ dosis tinggi yang menyebabkan destruksi total sel beta (Furman, 2021). Model ini lebih relevan secara translasional karena mencerminkan kondisi klinis DMT2 yang sebenarnya.

Meskipun potensi antidiabetes seledri telah dilaporkan dalam berbagai penelitian, masih terdapat kesenjangan data yang perlu dikaji lebih mendalam, terutama terkait: (1) dosis optimal ekstrak herba seledri yang efektif untuk penurunan glukosa darah secara klinis bermakna; (2) pengaruh pemberian ekstrak terhadap parameter glikemik komprehensif meliputi HbA1c dan insulin serum; (3) efek terhadap profil lipid yang sering terganggu pada kondisi DMT2; (4) mekanisme antioksidatif melalui parameter SOD dan MDA; serta (5) gambaran histopatologi pankreas dan ginjal sebagai organ target utama DM yang belum diteliti secara komprehensif pada studi menggunakan model STZ-NA.

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji secara komprehensif efektivitas ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) sebagai agen antidiabetes pada tikus putih Wistar jantan model DMT2 yang diinduksi streptozotocin-nikotinamid, mencakup evaluasi kadar glukosa darah, HbA1c, insulin serum, profil lipid,

parameter antioksidan (SOD dan MDA), serta gambaran histopatologi pankreas dan ginjal. Penelitian ini diharapkan memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan fitofarmaka berbasis seledri sebagai agen antidiabetes yang aman, efektif, dan terjangkau.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik simplisia dan ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) yang meliputi parameter fisikokimia dan kandungan fitokimia?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol herba seledri dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan pada tikus putih model DMT2 yang diinduksi streptozotocin-nikotinamid?
3. Apakah pemberian ekstrak etanol herba seledri berpengaruh terhadap kadar HbA1c dan insulin serum pada tikus model DMT2?
4. Apakah pemberian ekstrak etanol herba seledri dapat memperbaiki profil lipid dan parameter antioksidan pada tikus model DMT2?
5. Bagaimana gambaran histopatologi pankreas dan ginjal tikus model DMT2 setelah pemberian ekstrak etanol herba seledri?
6. Berapa dosis optimal ekstrak etanol herba seledri yang memberikan efek antidiabetes paling efektif dibandingkan dengan kontrol positif metformin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis efektivitas ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) sebagai agen antidiabetes pada tikus putih Wistar jantan yang diinduksi streptozotocin-nikotinamid sebagai model DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Melakukan karakterisasi fisikokimia simplisia dan ekstrak etanol herba seledri meliputi parameter standarisasi dan profil fitokimia.
2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol herba seledri berbagai dosis terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus model DMT2.
3. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol herba seledri terhadap kadar HbA1c dan insulin serum pada tikus model DMT2.
4. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol herba seledri terhadap profil lipid dan parameter antioksidan (SOD dan MDA) pada tikus model DMT2.
5. Menganalisis gambaran histopatologi pankreas dan ginjal tikus model DMT2 setelah pemberian ekstrak etanol herba seledri.

6. Menentukan dosis optimal ekstrak etanol herba seledri yang memberikan efek antidiabetes paling efektif dan membandingkannya dengan efek metformin sebagai kontrol positif.

1.4 State of The Art

Tabel 1. State of the Art

No	Judul Penelitian	Penulis	Metode	Objek Penelitian	Alasan dan Perbedaan
1	Efek Antihiperglikemik / Hipoglikemik Efek Biji Seledri (<i>Ajwain</i> / <i>Ajmod</i>) pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin	Niaz et all, 2013 (7)	Kuantitatif	Ekstrak etanol biji seledri secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan konsentrasi insulin serum pada tikus uji	Penelitian ini menggunakan Glibenklamid sebagai kontrol positif
2	Pengaruh Infusasi Daun Seledri (<i>Apium graveolens</i> L) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi oleh Alloxan	Syarifah Nur et all, 2018 (50)	Kuantitatif	Pemberian infusasi daun seledri secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus uji.	Penelitian ini menggunakan pelarut air daun seledri dan Aloxxan sebagai pemicu
3	Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat Daun Seledri (<i>Apium graveolens</i> L.) Terhadap Tikus Jantan Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	Rena Meutia, 2023	Kuantitatif	Pemberian ekstrak etil asetat daun seledri secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus uji.	Penelitian ini menggunakan fraksinasi terhadap daun seledri dan Glibenklamid sebagai kontrol positif

1.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

H₁: Ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki efek antidiabetes yang signifikan pada tikus putih model DMT2 yang diinduksi streptozotocin-nikotinamid, yang dibuktikan dengan penurunan kadar glukosa darah puasa, HbA1c, perbaikan profil lipid, peningkatan parameter antioksidan, dan perbaikan gambaran histopatologi pankreas serta ginjal dibandingkan kelompok kontrol negatif.

H₂: Terdapat hubungan dosis-respons antara dosis ekstrak etanol herba seledri dengan efek antidiabetes yang dihasilkan, dengan dosis yang lebih tinggi memberikan efek yang lebih kuat.

H₃: Efek antidiabetes ekstrak etanol herba seledri dosis optimal tidak berbeda bermakna secara statistik dibandingkan dengan efek metformin sebagai kontrol positif.

1.6 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoretis

Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi dalam memperkaya khasanah ilmu pengetahuan di bidang farmakologi dan fitofarmasi, khususnya terkait mekanisme dan efektivitas antidiabetes dari ekstrak herba seledri (*Apium graveolens* L.) pada model eksperimental DMT2, serta memberikan data ilmiah yang dapat dijadikan landasan pengembangan penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktisi

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Bagi masyarakat: memberikan informasi ilmiah berbasis bukti mengenai potensi dan keamanan pemanfaatan seledri sebagai tanaman obat antidiabetes yang dapat mendukung pengelolaan DMT2 secara komplementer.
2. Bagi institusi kesehatan: memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan fitofarmaka berbasis seledri yang dapat diintegrasikan dalam program penanganan DM secara holistik.
3. Bagi peneliti: memberikan acuan data praklinis yang komprehensif sebagai dasar untuk penelitian lanjutan mencakup uji toksikologi, formulasi sediaan fitofarmaka, dan uji klinis fase selanjutnya.
4. Bagi industri farmasi: memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan produk fitofarmaka atau suplemen berbasis ekstrak seledri yang terstandarisasi.