PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

ARTIKEL PENELITIAN

EFEKTIVITAS HIDROGEL KRATOM TERHADAP KADAR GULA DARAH PADA MENCIT MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2

Khuzaimah Nur J.R.[1]*, Rosandhy Alifyah P.[1], Eka Satria A.F.H.[1], Muhammad Aqil S.J.[1], Hotimah Masdan Salim[2], Fariska Zata Amani[3], Aisyah[4,5]

[1]Departemen Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia
[2]Departemen Biokimia dan Biologimolekuler Kedokteran,Fakultas Kedokteran Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia.
[3]Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia.
[4]Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi,Fakultas Kedokteran Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia.
[5]Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi,Rumah Sakit Islam Surabaya A.Yani, Surabaya, Indonesia.

*Korespondensi : nurays1004@gmail.com; +6281233705761

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang dapat menghambat proses penyembuhan luka, akibat gangguan regulasi glukosa darah dan peningkatan stres oksidatif. Pendekatan berbasis bahan alam, seperti *Mitragyna speciosa*, berpotensi menjadi terapi alternatif melalui pengembangan formulasi hidrogel untuk aplikasi topikal maupun sistemik. Penelitian ini bertujuan menilai efek kombinasi *Mitragyna speciosa* terhadap kadar glukosa darah pada mencit diabetes tipe 2 serta mengeksplorasi potensi mekanisme molekuler mitragynine melalui analisis in silico. Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group*. Model diabetes tipe 2 dibentuk dengan induksi streptozotocin (STZ), kemudian mencit diberikan perlakuan kombinasi ekstrak pada dosis 5% dan 15%. Data kadar glukosa darah dianalisis menggunakan uji statistik nonparametrik sesuai distribusi data, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan kadar glukosa darah antar kelompok ($p = 0,4163$), meskipun kelompok DM+LB+KR 5% menunjukkan tren penurunan yang lebih absolut. Analisis bioinformatika mengindikasikan bahwa Mitragynine tampak adanya memodulasi jalur persinyalan metabolik dan inflamasi yang relevan pada diabetes melitus dan perbaikan luka

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

bakar. Kesimpulannya, *Mitragyna speciosa* memiliki potensi teraeutik dalam kondisi diabetes dengan luka bakar, namun penelitian ini masih bersifat eksploratif dengan formulasi hidrogel dan parameter evaluasi yang lebih komprehensif untuk memperoleh efek farmakologi yang signifikan.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, luka bakar, hidrogel, *Mitragyna speciosa,* glukosa darah

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder that impairs wound healing due to dysregulated glucose homeostasis and increased oxidative stress. Natural product–based approaches, such as Mitragyna speciosa, have emerged as potential alternative therapies through the development of hydrogel formulations for both topical and systemic applications. This study aimed to evaluate the effects of combined Mitragyna speciosa treatment on blood glucose levels in a type 2 diabetic mouse model and to explore the potential molecular mechanisms of mitragynine using an in-silico approach. This study was conducted as an in-vivo experimental investigation employing a post-test only control group design. Type 2 diabetes mellitus was induced using streptozotocin (STZ), after which mice received combined Mitragyna speciosa extract at concentrations of 5% and 15%. Blood glucose levels were analyzed using nonparametric statistical tests according to data distribution, with a significance level set at $p < 0.05$. The statistical analysis demonstrated no significant differences in blood glucose levels among the experimental groups ($p = 0.4163$); however, the diabetic group treated with 5% Mitragyna speciosa extract exhibited a greater numerical reduction in blood glucose levels. Bioinformatics analysis suggested that mitragynine may modulate metabolic and inflammatory signaling pathways relevant to diabetes mellitus and burn wound healing. In conclusion, Mitragyna speciosa shows potential therapeutic value in diabetic conditions complicated by burn injury; however, the findings remain exploratory. Further studies incorporating optimized hydrogel formulations and more comprehensive evaluation parameters are required to achieve meaningful pharmacological effects.

Keywords: *Type 2 diabetes mellitus, hydrogel, burn injury, Mitragyna speciosa, blood glucose*

PENDAHULUAN

Gaya hidup modern yang diwarnai oleh urbanisasi dan kemajuan teknologi digital seringkali disertai dengan pola makan yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik, sehingga turut mendorong peningkatan kasus diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis

yang dicirikan oleh resistensi insulin dan peningkatan glukosa darah secara terus-menerus. Data International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2023 menunjukkan bahwa lebih dari 500 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, dan jumlah tersebut diperkirakan akan terus meningkat dalam sepuluh tahun mendatang. Kondisi hiperglikemia kronis pada diabetes melitus tipe 2 dapat memicu stres oksidatif, inflamasi tingkat rendah, serta kerusakan fungsi endotel, yang kemudian menghambat proses regenerasi jaringan ketika terjadi luka (Elajaili *et al.*, 2025).

Secara epidemiologis, ulkus diabetikum masih menjadi salah satu komplikasi kronis pada penderita diabetes melitus. Studi terbaru melaporkan bahwa sekitar 6% penyandang diabetes mengalami ulkus kaki diabetik, dengan risiko seumur hidup berkisar antara 19–34%. Kondisi ini berkontribusi signifikan terhadap meningkatnya angka amputasi ekstremitas bawah non-traumatik serta mortalitas, terutama pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk dan gangguan vaskular perifer (Armstrong, 2023). Pasien memiliki risiko tinggi mengalami luka atau cedera kulit ringan yang berkembang menjadi luka kronis akibat terganggunya aliran darah, migrasi fibroblas, dan respon imun di area luka (Lipsky *et al.*, 2020). Penyembuhan luka pada diabetes berjalan lebih lambat karena hiperglikemia yang berkepanjangan meningkatkan produksi ROS, yang memperparah stres oksidatif dan menghambat penyembuhan luka pada model mencit diabetes, serta berperan dalam gangguan fungsi fibroblas dan perpanjangan fase inflamasi (Elajaili *et al.*, 2025).

Hidrogel banyak digunakan sebagai sistem penghantaran obat topikal dalam terapi luka karena kemampuannya menjaga kelembapan area luka dan mengatur pelepasan zat aktif secara bertahap sehingga dapat menunjang proliferasi sel serta mempercepat proses penyembuhan jaringan (Lin *et al.*, 2025). Meski demikian, dibutuhkan zat bioaktif tambahan agar hidrogel tidak hanya bekerja secara lokal, tetapi juga berpotensi membantu mengontrol kadar glukosa darah.

Dalam perkembangannya, daun kratom (*Mitragyna speciosa*) mulai dilirik sebagai sumber bioaktif alami. Tanaman ini kaya akan alkaloid seperti mitragynine dan 7-hydroxymitragynine yang memiliki sifat antiinflamasi, analgesik, dan antioksidan (Zhang *et al.*, 2023). Mitragynine diketahui dapat mempengaruhi jalur inflamasi dan stres oksidatif melalui regulasi TNF-α, IL-6, dan NF-κB yang berperan dalam penyembuhan luka kronis (Karunakaran *et al.*, 2022). Selain itu, studi in silico menunjukkan adanya kemungkinan interaksi mitragynine dengan protein pengatur glukosa darah seperti AMPK, GLUT4, dan

IRS-1, yang menandakan potensi keterlibatan dalam mekanisme diabetes melitus tipe 2 (Zhang *et al.*, 2023).

Meskipun berbagai bukti menunjukkan aktivitas farmakologis kratom sebagai antiinflamasi dan antioksidan, penerapannya dalam bentuk hidrogel topikal untuk luka diabetic terutama yang difokuskan pada penurunan glukosa darah masih belum banyak diteliti. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkaji potensi hidrogel kratom sebagai terapi alternatif dalam penyembuhan luka serta pengendalian kadar glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *true experimental* pendekatan *posttest only control group* dengan rancangan acak penuh. Penelitian dilakukan di laboratorium hewan percobaan selama periode tertentu dengan rancangan acak lengkap menggunakan kelompok kontrol dan perlakuan.

Bahan

Streptozotocin (STZ) dengan merk Bioworld produk dari perusahaan GeneLinx Internasional dari Amerika Serikat semua bahan kimia yang digunakan adalah kelas analitik dan digunakan sesuai dengan yang dibeli.

Hewan uji

Dalam penelitian ini digunakan sebanyak 15 ekor mencit jantan dari strain Swiss Webster yang berusia 8 minggu dan memiliki berat badan berkisar antara 25 sampai 30 gram. Jumlah mencit per kelompok adalah lima ekor. Metode penentuan sampel pada penelitian ini menggunakan *Resource Equation Method* (REM) karena metode ini direkomendasikan pada penelitian hewan yang tidak memiliki data pendahuluan untuk analisis kekuatan (*power analysis*).

Semua mencit diperoleh dari Unit Pengembangbiakan Hewan Coba (UPHC) yang telah terverifikasi dan menjamin kondisi hewan bebas dari patogen spesifik (SPF). Eksperimen dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, yang terletak di Fakultas Kedokteran, dengan fasilitas yang telah distandarisasi dan sesuai protokol laboratorium hewan. Prosedur yang melibatkan hewan uji telah ditelaah dan disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan UNUSA melalui surat persetujuan nomor 0235/EC/KEPK/UNUSA/2025.

Pembuatan hidrogel kratom

Serbuk daun *Mitragyna speciosa* diperoleh dari kebun lokal di Provinsi Kalimantan, Indonesia. Namun, standardisasi bahan baku belum sepenuhnya dipenuhi karena belum mencakup pemeriksaan umur

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

panen, metode pengeringan. Prosedur ekstraksi tanaman ini telah dijelaskan secara rinci dalam publikasi sebelumnya (Purwasih, Endah dan Nofriyaldi, 2023). Singkatnya, sebanyak 500gram serbuk daun kratom dimasukkan ke dalam alat maserasi, kemudian ditambahkan 3.500 mL etanol 70% sebagai pelarut dengan rasio bahan terhadap pelarut 1:7. Campuran direndam di tempat gelap selama lima hari dengan pengadukan sesekali. Setelah perendaman selesai, campuran disaring untuk mendapatkan filtrat, yang selanjutnya diuapkan menggunakan evaporator pada suhu 50 °C hingga diperoleh ekstrak kental.

Tabel 1. Formulasi Hidrogel Kratom

Bahan	Kegunaan Zat	Konsentrasi (g)	
		Kratom 5%	Kratom 15%
Ekstrak Etanol Daun Kratom	Zat Aktif	1.5	4.5
Na-CMC	*Gelling Agent*	1.25	1.25
Gliserin	Humektan	3.0	3.0
Methylparaben	Pengawet	0.075	0.075
Propilen glikol	*Enhancer*	1.0	1.0
Etanol 96%	Pelarut. *Enhancer*	5	5
Aquades	Pelarut	ad 30 g	ad 30 g

Pembuatan hidrogel kratom dilakukan mengacu pada metode formulasi yang telah dilaporkan oleh Purwasih, Endah dan Nofriyaldi, (2023) dengan sedikit modifikasi. Bahan-bahan yang digunakan pada Tabel 1. meliputi ekstrak daun kratom dengan konsentrasi 5% dan 15% sebagai zat aktif, natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC) sebagai *gelling agent*, gliserin sebagai humektan, metilparaben sebagai pengawet, propilen glikol sebagai *enhancer*, etanol 70% sebagai pelarut tambahan, serta aquadest sebagai pelarut utama. Na-CMC dilarutkan dalam aquadest panas dengan pengadukan hingga larut sempurna, kemudian ditambahkan metilparaben untuk membentuk campuran pertama. Campuran kedua dibuat dengan mencampurkan propilen glikol dan gliserin hingga homogen, lalu digabungkan dengan campuran pertama.

Ekstrak kratom dilarutkan dalam etanol 70% dan dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran utama sambil diaduk hingga homogen. Sisa aquadest ditambahkan, dilakukan pengadukan kembali, dan formulasi akhir dimasukkan ke dalam tabung untuk didiamkan selama 24 jam pada suhu kamar.

Pembuatan larutan streptozotocin

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

Streptozotocin (STZ) dengan merek Bioworld produk dari perusahaan GeneLinx Internasional dari Amerika Serikat yang telah didapatkan kemudian diambil sebanyak 1 mg untuk per satuan hewan mencit. STZ dilarutkan dengan menggunakan pelarut buffer sitrat sebanyak 0,2 ml. Kandungan ini yang akan diinduksikan pada mencit (*Mus musculus*) secara intraperitoneal dengan dosis sebesar 50 mg/kgBB 1 kali selama 3 hari (Antaryani *et al.*, 2019). Dosis yang digunakan didasarkan untuk membuat model hewan uji coba dalam membuat kondisi diabetes melitus tipe 2 secara optimal karena dengan pemberian dosis yang rendah-menengah (35-65 mg/kgBB) yang berulang akan menyebabkan gangguan sekresi insulin secara partial (Furman, 2021).

Pemodelan hewan uji coba

Prosedur penelitian ini dilakukan secara berurutan sebagaimana ditunjukkan pada **Gambar 1**. Pada minggu awal, mencit yang digunakan dalam penelitian ini terlebih dahulu diaklimatisasi selama 4 hingga 7 hari untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan laboratorium dan mengurangi stres. Pada minggu pertama, dilakukan pengukuran glukosa darah sebelum dilakukan induksi streptozotocin (STZ). Kemudian, hewan coba diinduksi pemberian streptozotocin (STZ) intraperitoneal dengan dosis tunggal 50 mg/kgBB selama 3 hari. Setelah itu, mencit dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu:

1. Kelompok 1: Kontrol negatif, hewan coba yang diinduksi diabetes dan dibuat luka bakar namun tidak diberikan hidrogel
2. Kelompok 2: Luka bakar + Hidrogel kratom 5%, hewan coba yang telah diinduksi diabetes dan luka bakar, kemudian diberi perlakuan hidrogel kratom topikal dengan konsentrasi ekstrak 5% setiap hari selama 2 minggu
3. Kelompok 3: Luka bakar + Hidrogel kratom 15%, hewan coba yang telah diinduksi diabetes dan luka bakar, kemudian diberi perlakuan hidrogel kratom topikal dengan konsentrasi ekstrak 15%

setiap hari selama 2 minggu

Tes Gula Darah Acak

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan sebelum diinduksi streptozotocin dan tiga hari setelah induksi dengan sampel darah diambil dari ujung ekor tiap mencit. Proses ini menggunakan glukometer Accu-Check portabel serta Test Strips (GlucoDr, Allmedicus). Mencit yang menunjukkan kadar glukosa acak di atas 200 mg/dL diklasifikasikan sebagai penderita diabetes dan digunakan untuk tahap perlakuan terapi.

Pembuatan Luka Bakar

Dalam minggu tersebut, pembuatan luka bakar pada punggung mencit dilakukan dengan lempengan panas berukuran 1 × 1 cm yang telah dipanaskan dengan api bunsen sebagai model untuk meniru kondisi luka bakar. Setelah proses induksi luka, hidrogel kratom dioleskan pada bagian yang terluka sesuai dosis dan kelompok perlakuan yang telah ditetapkan.

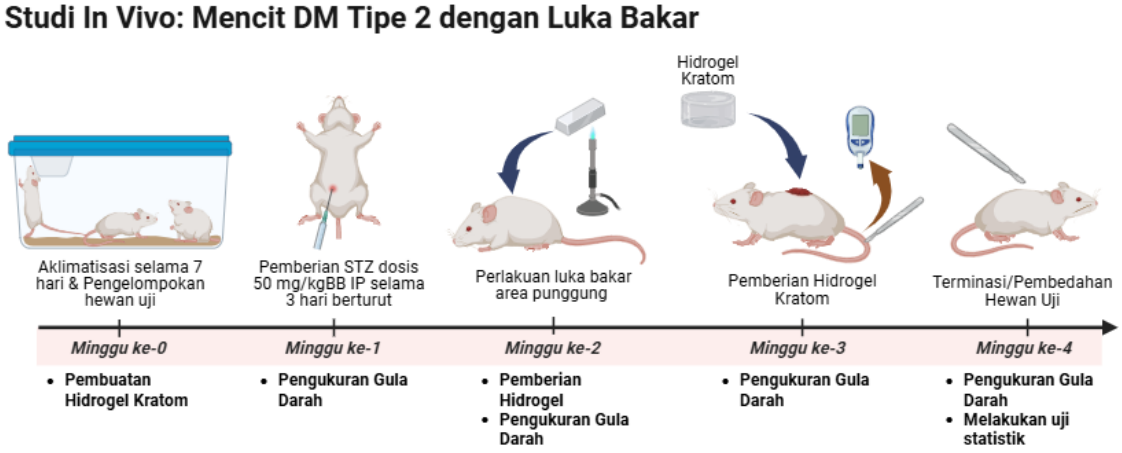
Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) dan data disajikan dalam bentuk rata-rata ± SD. Analisis data Anova bila data homogen dan bila data tidak homogen menggunakan kruskal wallis. Nilai dengan $p<0.05$ dinilai signifikan secara statistik.

Analisis Bioinformatika Mitragynine

Analisis *in silico* dilakukan untuk mengevaluasi potensi farmakologi dari senyawa mitragynine. Struktur kimia mitragynine diambil dari basis data PubChem. Prediksi aktivitas biologis dilakukan menggunakan platform Way2Drug (PASS Online), sementara prediksi target protein dilakukan melalui SwissTargetPrediction. Selanjutnya, interaksi protein-protein dari target yang teridentifikasi dianalisis menggunakan STRING DB. Seluruh data diperoleh dari basis data publik yang diakses pada tahun 2025.

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357



Gambar 1. Roadmap penelitian penggunaan hidrogel kratom pada model luka bakar mencit (*Mus musculus)*

Tabel 2. Rata-rata (Mean ± SD) kadar glukosa darah (mg/dL) pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan	Pre-diabetes (mg/dL)	Diabetes (mg/dL)	Minggu ke-1 (mg/dL)	Minggu ke-2 (mg/dL)
DM+LB	121,2 ± 8,9	277,2 ± 62,8	300,6 ± 46,3	295,6 ± 76,4
DM+LB+KR 5%	115,0 ± 1,5	393,8 ± 159,2	328,0 ± 114,4	268,6 ± 99,2
DM+LB+KR15%	115,0 ± 5,0	284,2 ± 48,30	259,0 ± 14,7	218,8 ± 40,6

Keterangan: DM+LB = DM tipe 2 dan luka bakar; DM+LB+KR5% = DM tipe 2 dan luka bakar dengan perlakuan kratom dosis 5%; DM+LB+KR5% = DM tipe 2 dan luka bakar dengan perlakuan kratom dosis 15%

HASIL

Efektivitas Hidrogel kratom terhadap kadar gula darah

Pada (tabel 2) hasil pengukuran kadar glukosa darah menunjukkan adanya perbedaan antar perlakuan pada minggu pertama kelompok DM+LB mengalami peningkatan kadar glukosa darah (300,6 ± 46,3 mg/dL). Kelompok perlakuan dengan dosis kratom 5% menunjukan penurunan (328,0 ± 114,4 mg/dL), sementara kelompok perlakuan dengan dosis kratom 15% juga mengalami penurunan (259,0±14,7 mg/dL). Sedangkan pada minggu kedua, kelompok DM+LB mengalami penurunan namun tetap dengan kadar glukosa tinggi (295,6±76,4 mg/dL), sedangkan kelompok yang menunjukkan penurunan paling signifikan yaitu kelompok DM+LB+KR5% (268,6 ±

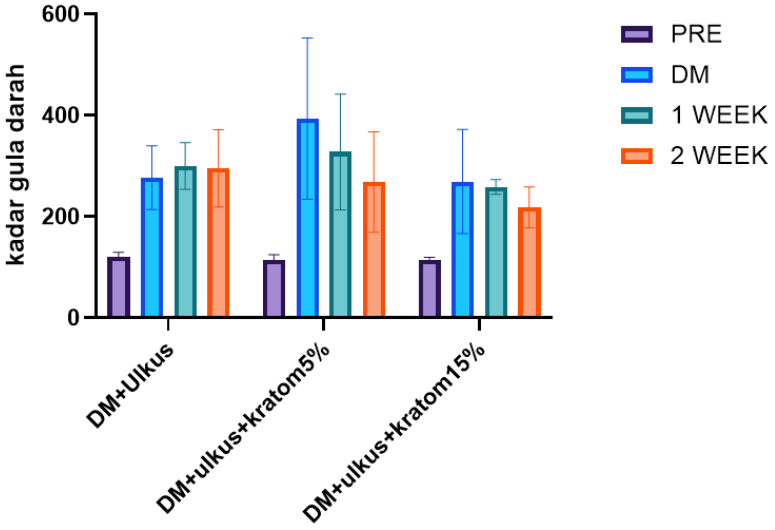
99,2 mg/dL) dan kelompok yang mendekati angka normal adalah kelompok DM+LB+KR15% (218,8 ± 40,6mg/dL)

Berdasarkan hasil uji Normalitas dengan metode *Shapiro-Wilk* menunjukkan data pada ketiga kelompok yang tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$) dengan nilai pada kelompok DM+LB=0,0161, DM+LB+k5=0,1700, dan DM+LB+K15=0,3007. Hal ini berarti secara keseluruhan setidaknya ada satu kelompok yang memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Uji homogenitas varians menggunakan Brown-Forsythe menunjukkan nilai p berturut-turut sebesar 0,3728 ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa varians antar kelompok adalah homogen. Namun karena uji normalitas tidak terpenuhi, analisis dilanjutkan menggunakan uji non-parametrik Kruskal-Wallis.

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data tidak memenuhi asumsi distribusi normal, sehingga analisis dilanjutkan menggunakan metode non-parametrik yaitu uji Kruskal-Wallis. Dari uji tersebut diperoleh nilai $p = 0,4163$ ($p > 0,05$), yang mengindikasikan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik di antara ketiga kelompok perlakuan. Dengan demikian, perlakuan yang diberikan tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap variabel yang diteliti.

Untuk menelaah lebih jauh kemungkinan perbedaan antar kelompok, dilakukan uji lanjutan berupa Dunn's multiple comparisons test. Hasil analisis menunjukkan bahwa seluruh pasangan kelompok memiliki nilai $p > 0,05$ (DM+LB vs DM+LB+K5 $p = 0,9999$; DM+LB vs DM+LB+K15 $p = 0,6093$; DM+LB+K5 vs DM+LB+K15 $p = 0,8865$). Uji Dunn's multiple comparisons test dilakukan untuk membandingkan nilai glukosa darah akhir antar kelompok. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada nilai kadar glukosa darah antar kelompok (seluruh $p > 0,05$). Temuan ini didukung oleh tampilan compact letter display, yaitu metode penyajian hasil uji lanjut yang menampilkan perbedaan antar kelompok menggunakan kode huruf, di mana seluruh kelompok berada pada huruf yang sama ("A") menunjukkan kesamaan efektivitas antar kelompok tanpa adanya kelompok yang berbeda secara signifikan. Secara keseluruhan, hasil penelitian menegaskan bahwa perlakuan yang diberikan tidak menimbulkan perbedaan respons yang berarti secara statistik, sehingga tidak ditemukan pengaruh signifikan perlakuan terhadap parameter yang diuji.

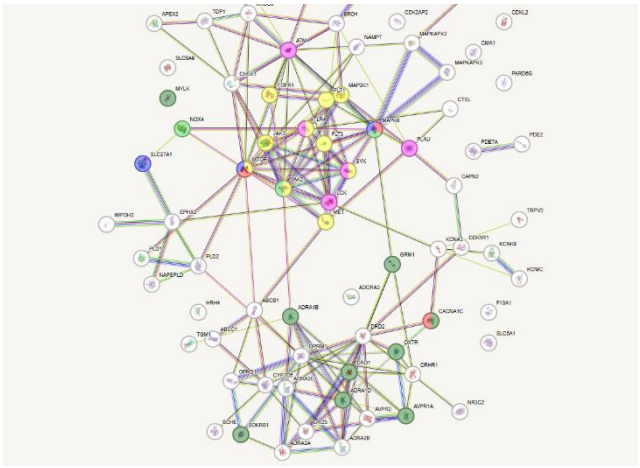
PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357
UNIVERSITAS CIPUTRA
CREATING WORLD CLASS ENTREPRENEURS



Gambar 2. Efek penggunaan hidrogel kratom terhadap kadar glukosa darah pada luka bakar. data ditampilkan dalam bentuk mean ± SD (n = 5 per kelompok) (Kruskal-Wallis, Dunn's multiple comparisons tests). *p < 0.05

Tabel 3. Protein Target yang Terlibat dalam Jalur KEGG Terkait DM Tipe 2 (String DB)

Jalur KEGG	ID	Protein Target
Diabetes Mellitus Tipe 2	hsa04930	CACNA1C, MTOR, MAPK8
Resistensi Insulin	hsa04931	SLC27A1, AGT, MTOR, MAPK8
Jalur sinyal PI3K-Akt	hsa04151	FGFR1, FLT1, MAP2K1, TLR4, FLT3, JAK3, MTOR,JAK2,SYK,MET
Jalur Persinyalan AGE-RAGE pada Komplikasi Diabetes	hsa04933	NOX4, JAK2, AGT, MAPK8
Jalur sinyal cAMP	hsa04024	CACNA1C,DRD2,DRD1,OXTR, PLD2, PLD1
Jalur sinyal NF-kappa B	Hsa04064	ATM, TLR4, SYK,LCK,PLAU



Gambar 3. Grafik network protein-protein interaction (PPI) yang dihasilkan dari database STRING DB. Node merah: Diabetes melitus tipe 2; Node biru: Resistensi insulin; Node hijau muda: Jalur

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

Persinyalan AGE-RAGE pada Komplikasi Diabetes; Node Ungu: Jalur sinyal NF-kappa B; Node Hijau tua: Jalur sinyal cAMP; Node Kuning: Jalur sinyal PI3K-Akt

Target Interaksi Protein Mitragynine

Hasil prediksi Way2Drug menunjukkan bahwa tidak terdapat aktivitas biologis bermakna terkait diabetes melitus tipe 2 (Pa < 0,3). Meskipun demikian, analisis interaksi protein (PPI) mengidentifikasi sejumlah protein pada **Tabel 3** yang berperan dalam jalur metabolik yang berkaitan dengan diabetes tipe 2, resistensi insulin, PI3K–Akt, AGE–RAGE, cAMP, dan NF-κB. Temuan ini mengindikasikan bahwa mitragynine berpotensi mempengaruhi regulasi glukosa melalui mekanisme yang melibatkan sensitivitas insulin, proses inflamasi, dan stres oksidatif.

PEMBAHASAN

Pada fase pre-diabetes, kadar glukosa darah pada ketiga kelompok berada dalam rentang 115–121 mg/dL, memperlihatkan bahwa kondisi awal hewan uji berada dalam tingkat yang relatif homogen. Setelah induksi STZ, peningkatan glukosa darah secara tajam terjadi pada seluruh kelompok, yang menandakan keberhasilan induksi diabetes. Kondisi ini menunjukkan STZ efektif menimbulkan kerusakan pada sel β pankreas dan banyak dipakai dalam model hewan diabetes.

Selama fase perlakuan, kelompok DM+LB+KR 5% menunjukkan penurunan glukosa darah yang lebih besar secara absolut dibandingkan kelompok DM+LB+KR 15% terutama pada minggu pertama. Perbedaan respons antara kelompok DM+LB+KR 5% dan DM+LB+KR 15% tidak hanya dipengaruhi oleh konsentrasi bahan aktif, tetapi juga oleh karakteristik hidrogel sebagai sistem penghantar obat topikal. Hidrogel memungkinkan pelepasan senyawa aktif secara bertahap, sehingga pada konsentrasi 5% senyawa aktif kemungkinan berada dalam rentang pelepasan yang lebih stabil dan optimal untuk menghasilkan efek farmakologis. Meskipun variasi antar-hewan lebih besar dibanding kelompok DM+LB+KR 15%, respons yang muncul tetap mencerminkan adanya potensi aktivitas anti-hiperglikemik dari kelompok DM+LB+KR 5%.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa kelompok DM+LB+KR 15% mengalami penurunan glukosa darah yang paling mendekati normal. Namun, Peningkatan beban biologis senyawa aktif yang dilepaskan dari matriks hidrogel pada konsentrasi tinggi berpotensi memicu stres fisiologis atau efek toksik, sehingga dapat menurunkan respons penurunan glukosa darah**.** Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas terapi tidak hanya dipengaruhi oleh dosis senyawa aktif, tetapi juga oleh karakteristik pelepasan hidrogel. Temuan ini sejalan dengan laporan toksikologi

terbaru yang menyebutkan bahwa mitragynine pada dosis tinggi atau paparan berulang dapat menimbulkan gangguan fungsi hati, meningkatkan stres oksidatif, serta memicu perubahan pada sistem saraf pusat dan disfungsi metabolik (Henningfield *et al.*, 2024). Kondisi tersebut dapat menyebabkan penurunan sensitivitas sel terhadap senyawa aktif sehingga respons penurunan glukosa darah tidak sebaik pada kelompok DM+LB+ KR 5%. Dengan demikian, dosis 5% dapat dipertimbangkan sebagai dosis efektif awal, terutama untuk eksplorasi dosis lanjutan (7-10%) guna menentukan rentang optimum terapi. Data pendukung dari penelitian ini tersaji pada Gambar 2, yang memperlihatkan penurunan glukosa darah yang cukup menonjol pada kelompok DM+LB+KR 5%.

Hasil ini juga memperoleh dukungan dari penelitian (Zhang *et al.*, 2023), yang menunjukkan bahwa ekstrak *Mitragyna speciosa* mampu memperbaiki kontrol glukosa melalui mekanisme peningkatan sensitivitas insulin dan modulasi stres oksidatif. Senyawa aktif seperti mitragynine dan speciogynine disebut memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kemungkinan berkontribusi terhadap perbaikan glukosa darah pada kelompok DM+LB+KR5%. Meskipun demikian, hasil uji statistik Kruskal-Wallis yang menandakan tidak adanya perbedaan signifikan antar kelompok. Uji lanjutan Dunn's test serta compact letter display ("A") juga menunjukkan hasil yang sama, yaitu tidak terdapat perbedaan efektivitas antar kelompok. Dengan demikian, meskipun secara deskriptif tampak adanya tren biologis positif, hal tersebut belum dapat dibuktikan secara statistik.

Studi Kumar *et al.*, (2019) dan Zhang *et al.*, (2023) secara konsisten menekankan bahwa efektivitas intervensi baru terlihat signifikan setelah durasi perlakuan mencapai dua minggu, seiring pemulihan fungsi sel β pankreas dan penghambatan jalur glukoneogenesis. Pola ini juga tampak pada penelitian ini, terutama pada kelompok DM+LB+KR5% yang menunjukkan tren penurunan glukosa yang lebih absolut pada fase perlakuan. Namun, belum tercapainya signifikansi statistik mengindikasikan bahwa durasi intervensi dan dosis yang digunakan kemungkinan belum berada pada rentang terapeutik optimal. Keterbatasan jumlah sampel, tidak adanya kelompok kontrol positif, serta potensi variabilitas respons biologis antar hewan uji juga dapat memperlemah kekuatan statistik uji antar kelompok. Kondisi ini memperlihatkan bahwa tren biologis yang teramati belum dapat dikonfirmasi secara statistik karena keterbatasan desain eksperimental, dan hal ini tidak dapat langsung diartikan sebagai tidak adanya efek terapeutik sama sekali. Oleh karena itu, Untuk memastikan temuan biologis dapat dibuktikan secara

statistik, diperlukan penelitian lanjutan dengan rancangan yang lebih terkontrol eperti optimasi dosis, peningkatan jumlah sampel, dan penerapan kontrol positif agar potensi farmakologis mitragynine dapat diuji secara lebih mendalam dan valid secara biologis maupun statistik.

Daun *Mitragyna speciosa* mengandung alkaloid utama mitragynine serta flavonoid seperti quercetin dan rutin, yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme biologis. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa mitragynine mampu menghambat enzim α-glukosidase secara nonkompetitif, sehingga memperlambat kenaikan glukosa postprandial (Limcharoen *et al.*, 2022). Studi in vivo pada mencit diabetes tipe 2 menunjukkan ekstrak etanol daun kratom dapat menurunkan glukosa darah, memperbaiki profil lipid, meningkatkan antioksidan (SOD dan GSH), serta menjaga struktur pankreas (Zhang *et al.*, 2023), kemungkinan akibat kombinasi aktivitas antioksidan dan penghambatan enzim pencernaan karbohidrat (Flores-Bocanegra *et al.*, 2020).

Analisis in silico melalui jaringan interaksi protein (PPI) hasil analisis STRING DB (Gambar 3) mengonfirmasi bahwa mitragynine bekerja secara multi-target pada jalur metabolisme glukosa, sensitivitas insulin, inflamasi, dan regulasi sistem saraf pusat. Dua kluster interaksi protein utama terlihat pada jaringan PPI, yaitu kluster reseptor neurotransmiter (DRD1–3, ADRA1B–ADRA2A, OPRD1, OPRM1, GRM1) dan kluster regulator metabolik (PI3K, Akt, mTOR, JAK1/2, MAPK8, CACNA1C, PDE2A). Interaksi terhadap reseptor dopamin dan opioid diduga menekan hormon stres, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan resistensi insulin mekanisme yang sejalan dengan aktivasi jalur PI3K–Akt dan mTOR terkait translokasi GLUT4. Selain itu, Mitragynine juga menunjukkan potensi antiinflamasi melalui modulasi jalur AGE–RAGE dan NF-κB, serta kemungkinan meningkatkan sekresi insulin melalui sinyal Ca^{2+} dan cAMP.

Secara keseluruhan, temuan ini mendukung bahwa mitragynine bekerja secara polifarmakologis dan dapat menjadi landasan biologis atas tren penurunan glukosa yang lebih konsisten pada dosis 5%. Meskipun belum bersifat konklusif, potensi tersebut menunjukkan relevansi mitragynine sebagai kandidat fitofarmaka antidiabetik berbasis bahan alam.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kratom pada kelompok DM+LB+KR 5% dan DM+LB+KR 15% belum memberikan perbedaan yang

signifikan secara statistik terhadap kadar glukosa darah. Meskipun demikian, secara biologis kelompok DM+LB+KR 5% memperlihatkan kecenderungan penurunan glukosa darah yang lebih konsisten dibandingkan kelompok DM+LB+KR 15%, namun temuan ini belum dapat dianggap sebagai bukti efektivitas.

Temuan biologis ini selaras dengan analisis in silico, yang menunjukkan bahwa mitragynine berpotensi berinteraksi dengan protein-protein kunci dalam regulasi glukosa, seperti AKT1, IRS1, PPARγ, dan SOD1. Protein tersebut berperan dalam sensitivitas insulin, regulasi stres oksidatif, dan jalur metabolik, yang berkaitan erat dengan patofisiologi diabetes. Meskipun hasil statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan, kelompok DM+LB+KR 5% menunjukkan tren respons biologis yang konsisten. Hal ini berpotensi menggambarkan bahwa aktivasi jalur-jalur tersebut terjadi dalam tingkat moderat tanpa menimbulkan saturasi reseptor atau stres oksidatif berlebih.

Secara keseluruhan, kelompok DM+LB+KR 5% menunjukkan efektivitas yang lebih aman dan konsisten yang dapat dipertimbangkan sebagai dosis awal dan bisa menjadi eksplorasi dosis lanjutan. Tidak hanya mencerminkan aktivitas farmakologis *Mitragyna speciosa*, tetapi juga menunjukkan peran hidrogel sebagai sistem penghantar yang mampu mengoptimalkan ketersediaan dan stabilitas senyawa aktif selama fase perlakuan. Oleh karena itu, penelitian ini bersifat eksploratif dan menyarankan perlunya studi lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar, penambahan dosis, serta pendalaman bioinformatika untuk memperkuat pemahaman mekanisme molekuler mitragynine.

DAFTAR PUSTAKA

Antaryani, D., Tandi, J. dan Nobertson, R. (2019) 'Efek ekstrak biji buah pinang terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih diinduksi streptozotocin', *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 16(2), hlm. 135–144.

Armstrong, D.G. et al. (2023) 'Diabetic foot ulcers: A review', *JAMA*, 330(1), hlm. 62–75 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578.

Elajaili, H. et al. (2025) 'Increased ROS and persistent pro-inflammatory responses in a diabetic wound healing model (db/db): Implications for delayed wound healing', *International Journal of Molecular Sciences*, 26(10), artikel 4884 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3390/ijms26104884.

Flores-Bocanegra, L. et al. (2020) 'The chemistry of kratom [*Mitragyna speciosa*]: Updated characterization data and methods to elucidate indole and oxindole alkaloids', *Journal of Natural Products*, 83(7), hlm. 2165–2177 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00257.

Furman, B.L. (2021) 'Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats', *Current Protocols*, 1(4), artikel e78 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1002/cpz1.78.

Henningfield, J.E. et al. (2024) 'Kratom safety and toxicology in the public health context: Research needs to

better inform regulation', *Frontiers in Pharmacology*, 15, artikel 1403140 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1403140.

Karunakaran, T. et al. (2022) 'The chemical and pharmacological properties of mitragynine and its diastereomers: An insight review', *Frontiers in Pharmacology*, 13, artikel 805986 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805986.

Kumar, A. et al. (2019) 'Role of plant-derived alkaloids against diabetes and diabetes-related complications: A mechanism-based approach', *Phytochemistry Reviews*, 18(5), hlm. 1277–1298 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1007/s11101-019-09648-6.

Limcharoen, T. et al. (2022) 'Inhibition of α-glucosidase and pancreatic lipase properties of *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. (kratom) leaves', *Nutrients*, 14(19), artikel 3909 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3390/nu14193909.

Lin, X. et al. (2025) 'Hydrogels and hydrogel-based drug delivery systems for promoting refractory wound healing: Applications and prospects', *International Journal of Biological Macromolecules*, 285, artikel 138098 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138098.

Lipsky, B.A. et al. (2020) 'Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update)', *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1), artikel e3280 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1002/dmrr.3280.

Purwasih, R., Endah, S.R.N. dan Nofriyaldi, A. (2023) 'Formulasi dan uji aktivitas sediaan plester hidrogel ekstak etanol daun randu (*Ceiba pentandra* (L.) Gaertn) sebagai antipiretik', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 5(6), hlm. 941–952 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.25026/jsk.v5i6.2030.

Zhang, P. et al. (2026) 'Antidiabetic and antioxidant activities of Mitragyna speciosa (kratom) leaf extract in type 2 diabetic rats', Biomedicine & Pharmacotherapy, 199, artikel 119377 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2026.119377