

Pengaruh Pemberian Isopropyl Isothiocyanate Terhadap Kadar IL-6 Dan IL-10 Pada Tikus Putih Bunting Dengan Diabetes Mellitus

Salsabila Rahma, Harry K. Gondo, Elizabeth Haryanti, Nur Khamidah*

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Jl Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya
nurkhamidah@uwks.ac.id

ABSTRAK

Isopropyl isothiocyanates merupakan senyawa yang dapat mengaktifkan pensinyalan *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2- The antioxidant responsive element* (Nrf2-ARE) dan mengurangi stres oksidatif, sehingga dapat menekan ROS yang dapat menekan peradangan. Pada kehamilan pada beberapa kasus dapat terjadi perubahan hormonal yang mengakibatkan turunnya respon tubuh terhadap insulin sehingga menyebabkan Diabetes Mellitus (DM). DM kondisi dimana keadaan dimana kadar glukosa darah melampaui nilai normal. Kondisi ini dapat terjadi akibat adanya kelainan sekresi insulin yang menimbulkan stress oksidatif akibatnya terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang kemudian memicu timbulnya inflamasi sehingga mengaktifasi pelepasan sitokin oleh sel dan jaringan tubuh, seperti IL-6 yang di lepaskan oleh makrofag, sedangkan sitokin anti-inflamasi IL-10 mengalami penurunan atau terhambat. Penelitian ini merupakan penelitian kolaborasi antara peneliti dengan Dr. dr. Harry K. Gondo, Sp. OG (K.FM), SH., M.Hum. Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan menggunakan desain penelitian *Control Group Post Test Design*. Populasi dan sampel yang diambil adalah tikus putih betina strain wistar (R) dalam kondisi bunting dan diabetes mellitus sebanyak 30 ekor tikus. Metode analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *post hoc* dengan metode *Least Significance Different* (LSD). Sebelum dilakukan uji *anova* dan *post hoc*, data terlebih dahulu diuji normalitas dan homogenitasnya. Dan dari hasil analisis, ditemukan adanya pengaruh pemberian Isopropyl Isothiocyanate terhadap kadar IL-6 dan IL-10 pada tikus putih bunting dengan diabetes mellitus, dimana pada pemberian thiocyanate 16 mg/kg BB/hari ternyata mampu untuk menekan kenaikan IL-6, serta mampu meningkatkan IL-10, pada dosis 16 mg/kg BB/hari diperoleh nilai rata-rata IL-10 paling tinggi.

Kata kunci : IL-6, IL-10, Tikus Putih Bunting, Diabetes Mellitus, Isopropyl isothiocyanate

ABSTRACT

Isopropyl isothiocyanates are compounds that can activate signaling of Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2- The antioxidant responsive element (Nrf2-ARE) and reduce oxidative stress, thereby suppressing ROS that can suppress inflammation. In pregnancy, in some cases hormonal changes can occur which result in a decrease in the body's response to insulin, causing Diabetes Mellitus (DM). DM is a condition in which blood glucose levels exceed normal values. This condition can occur due to insulin secretion abnormalities that cause oxidative stress resulting in an increase in Reactive Oxygen Species (ROS) which then triggers inflammation so that it activates the release of cytokines by cells and body tissues, such as IL-6 released by macrophages, while anti-inflammatory cytokines IL-10 inflammation is decreased or inhibited. This research is a

collaborative research between the researcher and Dr. dr. Harry K. Gondo, Sp. OG (K.FM), SH., M. Hum. The type of research used in this research is an experimental laboratory using a Control Group Post Test Design research design. The population and samples taken were female white rats of wistar strain (R) in pregnancy and diabetes mellitus as many as 30 rats. The data analysis method used in this study was a post hoc test with the Least Significance Different (LSD) method. Prior to the ANOVA and post hoc tests, the data were first tested for normality and homogeneity. And from the results of the analysis, it was found that there was an effect of giving Isopropyl Isothiocyanate to the levels of IL-6 and IL-10 in pregnant white rats with diabetes mellitus, where the administration of thiocyanate 16 mg/kg BW/day was able to suppress the increase in IL-6, and was able to increasing IL-10, at a dose of 16 mg/kg BW/day the highest average value of IL-10 was obtained.

Keywords: *IL-6, IL-10, Pregnant White Rats, Diabetes Mellitus, Isopropyl isothiocyanate*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus ialah penyakit kronis yang mempengaruhi kadar glukosa darah, pada penderitanya didapatkan kadar gula yang melebihi normal yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa di atas atau sama dengan 126 mg/dl. (Dita Wahyu H., 2017). DM juga termasuk dalam salah satu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa yang melebihi nilai normal pada umumnya didalam darah yang terjadi karena kelainan sekresi insulin sehingga tidak efektif. (Gondo, H. K., 2021). Gangguan kerja insulin yang dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi kronik pada ginjal, mata, pembuluh darah dan gangguan syaraf.

Pada wanita hamil akan terjadi perubahan hormonal yang dapat menyebabkan tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin yang dapat menyebabkan Diabetes. Ada 2 istilah pada diabetes saat hamil yaitu Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) dan Diabetes Mellitus Pra Gestasional (PGDM). Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) adalah diabetes yang terjadi selama kehamilan, sedangkan sebelum hamil ibu tidak menderita diabetes. Diabetes Mellitus Pra Gestasional (PGDM) adalah diabetes yang terjadi pada ibu hamil dengan riwayat diabetes sebelumnya, baik diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2. (Gondo, H. K., 2021). Menurut data dari International Diabetes Federation tahun 2017 menunjukkan bahwa Indonesia saat ini menduduki peringkat ke-6 dunia dengan jumlah penderita diabetes terbesar, yaitu sebanyak 10,3 juta jiwa (Depkes, 2018; Setyawati et al., 2020; Nurdin, F., 2021). Laporan Riskesdas tahun 2018 menyebutkan terjadi peningkatan prevalensi pada penderita DM 2,0% pada tahun 2013 menjadi 3,4% pada tahun 2018, dengan jumlah penderita DM di Kepulauan Riau sebesar 1,68% (8.060 orang) dari seluruh jumlah penderita DM di Indonesia (Riskesdas, 2018; Nurdin, F., 2021).

Penduduk asli Hawaii, wanita keturunan Asia-Amerika, turunan Afrika-Amerika, Hispanik dan penduduk kepulauan Pasifik memiliki risiko tinggi menderita DMG dibandingkan wanita kulit putih non-Hispanik. (Kurniawan, L. B. 2016). Penelitian di Florida, Amerika Serikat, mencatat dari tahun 2004 hingga 2007 menunjukkan prevalensi Diabetes Mellitus Gestasional pada wanita keturunan India ada sekitar 11,6%, penduduk kepulauan Pasifik 9,8%, Vietnam 10%, lebih tinggi daripada wanita turunan Asia Timur (Korea, Jepang dan Cina), yaitu sebesar 7,9%. Sedangkan penelitian di Italia Selatan didapatkan hasil sebesar 7% wanita hamil mengalami DMG. (Kurniawan, L. B. 2016). Diabetes melitus gestasional (DMG) merupakan gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada saat kehamilan. (Kurniawan, L. B. 2016). DMG merupakan keadaan pada wanita yang sebelumnya belum pernah didiagnosis diabetes kemudian menunjukkan kadar glukosa tinggi selama kehamilan. (Kurniawan, L. B. 2016). Diabetes melitus gestasional sangat berkaitan dengan komplikasi yang terjadi selama kehamilan seperti terjadinya peningkatan kebutuhan seksio sesarea, peningkatan risiko ketonemia, preeklampsia dan infeksi traktus urinaria, serta peningkatan gangguan perinatal (makrosomia, hipoglikemia neonatus, dan ikterus neonatorum). (Kurniawan, L. B. 2016).

Hiperglikemik cenderung menimbulkan stress oksidatif yang memicu autooksidasi glukosa sehingga terbentuk oksigen radikal atau Reactive Oxygen Spesies (ROS). Salah satu pemicu timbulnya inflamasi atau peradangan diakibatkan karena adanya ROS. Inflamasi dapat mengaktifasi pelepasan sitokin oleh sel dan jaringan tubuh, seperti IL-6 yang di lepaskan oleh makrofag. (Putri, N.E. et al, 2016)

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin proinflamasi yang secara pasti menginduksi perkembangan resistensi insulin dan patogenesis diabetes mellitus tipe 2 (T2DM)

melalui generasi inflamasi dengan mengontrol diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan apoptosis sel. Kehadiran IL-6 dalam jaringan adalah konsekuensi normal, tetapi produksinya yang tidak teratur dan paparan jangka panjang menyebabkan perkembangan peradangan, yang menginduksi resistensi insulin dan T2DM yang nyata. (Rehman, K. et al, 2017)

Sedangkan Interleukin-10 (IL-10) merupakan sitokin anti-inflamasi yang mempunyai fungsi penting dalam meregulasi proses homeostasis dari sistem imun dan epitel usus. IL-10 mengatur fungsi beberapa leukosit terutama dalam menekan respons inflamasi yang berlebih, dan melindungi kerusakan epitelial yang disebabkan invasi oleh berbagai patogen. (Naila, C., 2019)

Isothiocyantes merupakan senyawa padat dari daun kelor yang dapat mengaktifkan pensinyalan *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2- The antioxidant responsive element* (Nrf2-ARE), sehingga ekspresi gen target Nrf2 meningkat, dan menekan peradangan, *Moringa Isothiocyanate* (MIC-1) juga mengurangi stres oksidatif dan kemungkinan pensinyalan TGF β 1 dalam sel ginjal yang diinduksi glukosa tinggi. (Cheng D, 2019)

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian *Isopropyl isothiocyante* terhadap kadar IL-6 dan IL-10 pada tikus putih bunting dengan *diabetes mellitus gestasional*. Dalam pemilihan senyawa *Isopropyl isothiocyante* merupakan arahan serta perolehan materi dari karya Disertasi Dr. dr. Harry Kurniawan Gondo, Sp. OG. Penelitian ini juga merupakan penelitian kolaborasi antara penulis dengan Dr. dr. Harry Kurniawan Gondo, Sp. OG. Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pemberian serbuk daun kelor (*Moringa oleifera*) mampu menurunkan sitokin inflamasi plasma tikus bunting dengan diabetes melitus. (Gondo, 2021)

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorik pada hewan coba tikus Wistar dengan menggunakan desain penelitian *Control Group Post Test Design*. Pemilihan obyek penelitian untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan menggunakan metode RAL (Rancangan Acak Lengkap), hal ini disebabkan hewan coba, bahan ransum, tempat percobaan dan bahan penelitian lainnya bersifat homogen. Rancangan penelitian masing - masing perlakuan yang dilakukan pada penelitian ini mengikuti prosedur yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya Harry K. Gondo, (2021) dalam judul *Moringa Leaf Powder (Moringa oleifera) Decrease of Inflammation Plasma Cytokine of Pregnant Rats with Diabetes Mellitus* (Gondo, H. K., 2021). *Isopropyl isothiocyante* yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih betina strain wistar (R) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan besar sampel yang diambil sebanyak 30 ekor tikus bunting. Yang sebelumnya telah dilakukan perkawinan dengan fenomena siklus estrus (*lee both effect, pheromone effect dan whiten effect*).

Analisis Data

Data yang diperoleh dari uji statistik. Untuk mengetahui hipotesa nol atau hipotesa 1 yang diterima dilakukan uji statistik *anova*. Jika nilai $p > 0,05$ maka hipotesa nol diterima yakni tidak ada pengaruh pemberian *Isoprophil isothiocyante* terhadap kadar IL-6 dan IL-10 pada tikus putih bunting dengan diabetes dan sebaliknya jika $p < 0,05$ maka hipotesa 1 diterima yakni ada pengaruh *Isoprophil isothiocyante* terhadap kadar IL-6 dan IL-10 pada tikus putih bunting dengan diabetes. Untuk

mengetahui perbedaan antarkelompok perlakuan dilakukan uji *post hoc* dengan metode LSD. Sebelum dilakukan uji *anova* dan *post hoc*, data terlebih dahulu diuji normalitas dan homogenitasnya. Analisis statistik dilakukan menggunakan *software SPSS vers 28 for windows*.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 Data IL-6 pada Tiap Kelompok Perlakuan

Ulangan	KN	KP	P1	P2	P3	P4
1	7.709	15.524	11.987	12.080	10.431	5.265
2	6.561	20.265	12.376	14.024	11.228	5.746
3	6.339	15.654	11.561	9.561	12.302	4.635
4	7.117	17.024	12.098	8.728	11.283	5.376
5	4.654	18.820	12.765	9.543	8.691	4.580
Rerata	6.475	17.457	12.157	10.787	10.787	5.120
Std. Dev.	1.149	2.057	0.449	2.205	1.347	0.501

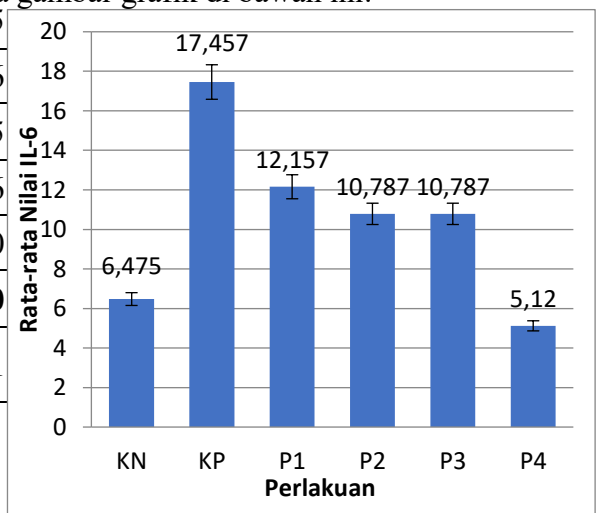
Sumber: Hasil Penelitian, 2022

Keterangan:

1. Kelompok kontrol negatif (KN), yaitu kelompok tikus tanpa diinduksi aloksan.
2. Kelompok kontrol positif (KP), yaitu kelompok yang diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB.
3. Kelompok Dosis 1 (P1), yaitu kelompok yang diinduksi Aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberi *isopropyl isothiocyanates* dosis 2 mg/KgBB/ hari.
4. Kelompok Dosis 2 (P2), yaitu kelompok yang diinduksi Aloksan dengan dosis 150 mg/KgBB dan diberi *isopropyl isothiocyanates* dosis 4 mg/KgBB/ hari.
5. Kelompok Dosis 3 (P3), yaitu kelompok yang diinduksi Aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberi *isoprophyl isothiocyanates* dosis 8 mg/KgBB/ hari.
6. Kelompok Dosis 4 (P4), yaitu kelompok yang diinduksi Aloksandengan dosis 150

mg/kgBB dan diberi *isopropyl isothiocyanates* dosis 16 mg/KgBB/ hari.

Tabel 1 menunjukkan rata-rata IL-6 tertinggi ada pada kelompok kontrol positif (KP), yaitu kelompok yang diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB sebesar 17.457. Sedangkan rata-rata IL-6 terendah ada pada kelompok Dosis 4 (P4), yaitu kelompok yang diinduksi Aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberi *isopropyl isothiocyanates* dosis 16 mg/KgBB/ hari sebesar 5.120. Hal ini juga bisa dilihat pada gambar grafik di bawah ini:



Sumber: Hasil penelitian, 2022

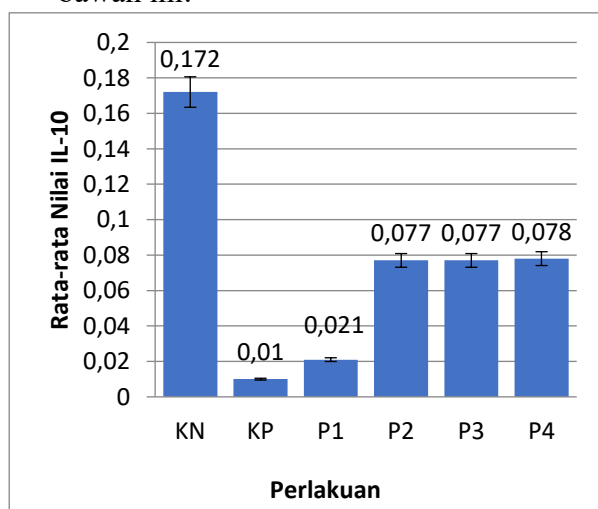
Tabel 2 Data IL-10 pada Tiap Kelompok Perlakuan

Ulangan	KN	KP	P1	P2	P3	P4
1	0.263	0.006	0.024	0.096	0.048	0.049
2	0.247	0.015	0.025	0.071	0.085	0.096
3	0.124	0.008	0.013	0.067	0.080	0.001
4	0.128	0.013	0.024	0.077	0.086	0.063
5	0.100	0.009	0.019	0.076	0.085	0.081
Rerata	0.172	0.010	0.021	0.077	0.077	0.078
Std. Dev.	0.076	0.004	0.005	0.011	0.016	0.022

Sumber: Hasil Penelitian, 2022

		<i>p-value</i>	Keterangan
KN	KP	0,009	Ada Perbedaan
	P1	0,009	Ada Perbedaan
	P2	0,009	Ada Perbedaan
	P3	0,009	Ada Perbedaan
	P4	0,016	Ada Perbedaan
KP	P1	0,021	Ada Perbedaan
	P2	0,009	Ada Perbedaan
	P3	0,009	Ada Perbedaan
	P4	0,009	Ada Perbedaan
P1	P2	0,009	Ada Perbedaan
	P3	0,009	Ada Perbedaan
	P4	0,009	Ada Perbedaan
P2	P3	0,463	Ada Perbedaan
	P4	0,834	Tidak Ada Perbedaan
P3	P4	0,753	Tidak Ada Perbedaan

Tabel 2 menunjukkan rata-rata IL-10 tertinggi ada pada kelompok kontrol negatif (KN) yaitu kelompok tikus tanpa diinduksi aloksan sebesar 0.172. Sedangkan rata-rata IL-10 terendah ada pada kelompok kontrol positif (KP) yaitu kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/KgBB dengan nilai sebesar 0.010. Hal ini juga bisa dilihat pada gambar grafik di bawah ini pada kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/KgBB dengan nilai sebesar 0.920. Hal ini juga bisa dilihat pada gambar grafik di bawah ini:



Sumber: Hasil penelitian, 2022

Analisis Data

Uji Normalitas Data

Tabel 3 Hasil Uji Normalitas

Variabel Penelitian	$\bar{X} \pm SD$	<i>p-value</i>	Keterangan
Kadar IL-6	10,464 ± 4,287	0,946	Data berdistribusi normal
Kadar IL-10	0,073 ± 0,062	0,233	Data berdistribusi normal

Sumber: Data Diolah, 2022

Pengambilan keputusan dilakukan dengan kriteria sebagai berikut (Ghozali, 2011): jika *p-value* > 0,05, maka data terdistribusi secara normal.

Berdasarkan Tabel 3 di atas data pengukuran kadar IL-6 dan IL-10 mempunyai nilai *p* = 0,946 dan 0,233 (*p* > 0,05). Hal ini berarti data pengukuran kadar IL-6 dan IL-10 mempunyai distribusi normal.

Uji Homogenitas Data antar Kelompok

Tabel 4 Hasil Uji Homogenitas Data

Variabel Penelitian	<i>p-value</i>	Keterangan
Kadar IL-6	0,007	Data tidak homogen
Kadar IL-10	0,000	Data tidak homogen

Sumber: Data Diolah, 2022

Pengambilan keputusan dilakukan dengan kriteria sebagai berikut (Ghozali, 2011): jika *p-value* > 0,05, maka data terdistribusi secara normal.

Berdasarkan Tabel 4 diatas, hasil uji *Levene* untuk kadar IL-6 dan kadar IL-10 mempunyai nilai $p = 0,007$ dan $0,000$. Hal ini berarti variansi data kadar IL-6 dan kadar IL-10 tidak homogen ($p < 0,05$). Sehingga pengujian ada tidaknya perbedaan antar kelompok digunakan uji *Kruskall Wallis*.

Hasil Uji Beda

Tabel 5 Hasil Uji Beda

Untuk melihat ada tidaknya perbedaan antar kelompok perlakuan digunakan uji *Kruskall-Wallis*. Hasil pengujian bisa dilihat pada Tabel di bawah ini:

Variabel	<i>p-value</i>	Keterangan
Kadar IL-6	0,000	Ada perbedaan
Kadar IL-10	0,000	Ada perbedaan

Sumber: Hasil Penelitian, 2022

Hasil pengujian data kadar IL-6 dan IL-10 menunjukkan ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dengan $p\text{-value} = 0,000$ untuk kadar IL-6 dan $0,000$ untuk kadar IL-10 ($p < 0,05$).

Analisis Post Hoc Test

Tabel 6 Uji Post Hoc menggunakan *Man-whittney U* (Kadar IL-6)

		<i>p-value</i>	Keterangan
KN	KP	0,009	Ada Perbedaan
	P1	0,009	Ada Perbedaan
	P2	0,009	Ada Perbedaan
	P3	0,009	Ada Perbedaan
	P4	0,047	Ada Perbedaan
KP	P1	0,009	Ada Perbedaan
	P2	0,009	Ada Perbedaan
	P3	0,009	Ada Perbedaan
	P4	0,009	Ada Perbedaan
P1	P2	0,251	Tidak Ada Perbedaan
	P3	0,047	Ada Perbedaan
	P4	0,009	Ada Perbedaan
P2	P3	0,917	Tidak Ada Perbedaan
	P4	0,009	Ada Perbedaan
P3	P4	0,009	Ada Perbedaan

Sumber: Hasil Penelitian, 2022

Pada Tabel 6 menunjukkan bahwa Kadar IL-6 pada kelompok KN berbeda signifikan terhadap KP, P1, P2, P3 dan P4, dengan $p\text{-value} < 0,05$. Kadar IL-6 pada kelompok KP berbeda signifikan dengan kelompok KN, P1, P2, P3 dan P4 pada $p\text{-value} < 0,05$. Sedangkan Tidak ada perbedaan yang signifikan antara P1 dengan P2, serta antara P2 dengan P3, hal ini terbukti dengan $p\text{-value} > 0,05$.

Tabel 7 Uji Post Hoc menggunakan *Man-whittney U* (Kadar IL-10) Pada Tabel 7 menunjukkan bahwa Kadar IL-10 pada kelompok KN berbeda signifikan terhadap KP, P1, P2, P3 dan P4, dengan $p\text{-value} < 0,05$. Kadar IL-10 pada kelompok KP berbeda signifikan dengan kelompok KN, P1, P2, P3 dan P4 pada $p\text{-value} < 0,05$. Sedangkan Tidak ada perbedaan yang signifikan antara P2 dengan P3 dan P4 serta antara P3 dengan P4, hal ini terbukti dengan $p\text{-value} > 0,05$.

PEMBAHASAN

Kadar *Interleukin-6* (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin lain yang berkaitan dengan obesitas dan resistensi insulin. IL-6 beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa. Reseptor untuk IL-6 (IL-6R) homolog dengan reseptor leptin (Rahmawati, A., 2014). IL-6 juga merupakan sitokin Pro-Inflamasi yang ditandai dengan tindakan pleiotropiknya (melepaskan berbagai aktivitas biologis dari sel-sel yang berbeda) (Siagian, 2018). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *Isopropyl Isothiocyanate* terhadap kadar IL-6 pada tikus putih bunting DM tipe 2. Hal ini terbukti dengan $p\text{-value} = 0,000$ yaitu $< \alpha (0,05)$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata IL-6 tertinggi ada pada kelompok kontrol positif (KP), yaitu kelompok yang diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB sebesar 17.457. Sedangkan rata-rata IL-6 terendah ada pada kelompok Dosis 4 (P4), yaitu kelompok yang diinduksi Aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberi *isopropyl isothiocyanates* dosis 16 mg/KgBB/ hari sebesar 5.120.

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok yang diinduksi aloksan menunjukkan nilai IL-6 yang paling tinggi diantara kelompok yang lain. Aloksan merupakan senyawa yang sering digunakan untuk menginduksi penyakit diabetes mellitus atau bahan kimia diabetogenik. Pada penelitian ini pemberian induksi aloksan meningkatkan kadar IL-6, namun pada tikus yang diinduksi IL-6 dan diberi *isopropyl isothiocyanates* menunjukkan penurunan IL-6.

Akibat induksi aloksan pada sel β pankreas terjadi toksisitas dan diabetogenitas. Pada penderita diabetes terjadi peningkatan ROS yang dapat menyebabkan oksidan terbentuk secara berlebihan yang dapat menyebabkan

peningkatan glikasi non enzimatis sehingga produksi AGEs berlebih, stress oksidatif, dan sintesis diacylglycerol (DAG) sehingga terjadi aktivasi protein kinase C (PKC) yang dapat menyebabkan terjadinya stimulasi terhadap gen pro-inflamasi, seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan interferon-gamma (IFN- γ) tampaknya memiliki efek merugikan. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , dan IFN- γ adalah sitokin Th1 atau pro-inflamasi sitokin yang dapat menginduksi reaksi inflamasi dan berhubungan dengan komplikasi kehamilan seperti aborsi berulang, persalinan prematur, rupture ketuban, preeklamsia, dan pertumbuhan janin terhambat (Gondo, H. K., 2021).

Kadar *Interleukin-10* (IL-10)

Interleukin 10 ialah sitokin pluripoten yang dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi yang sangat penting pada respon imun manusia. Sitokin IL-10 memiliki kemampuan untuk mempengaruhi kelompok sel imun yang berbeda, sehingga mempengaruhi sistem imun innate dan adaptif. Hal ini menjadikan IL-10 memiliki efek luas pada imunoregulasi dan pertahanan tubuh.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *Isopropyl Isothiocyanate* terhadap kadar IL-10 pada tikus putih bunting DM tipe 2. Hal ini terbukti dengan $p\text{-value} = 0,000$ yaitu $< \alpha (0,05)$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata IL-10 tertinggi ada pada kelompok kontrol negatif (KN) yaitu kelompok tikus tanpa diinduksi aloksan sebesar 0.172. Sedangkan rata-rata IL-10 terendah ada pada kelompok kontrol positif (KP) yaitu kelompok yang diinduksi aloksan 150 mg/KgBB dengan nilai sebesar 0.010.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya penurunan kadar Interleukin 10 pada tikus yang diinduksi oleh aloksan. Pemberian *isopropyl isothiocyanates* berperan sebagai antioksidan yang diharapkan dapat meningkatkan sitokin antiinflamasi. Penelitian ini menunjukkan

bahwa pemberian *isopropyl isothiocyanates* dengan berbagai tingkatan dosis mampu mengaktifkan pensinyalan Nrf2-ARE dan mengurangi stres oksidatif, serta mengaktifkan beberapa gen anti-oksidan dan kemoprotektif dengan menghambat sinyal inflamasi (Cheng D, 2019).

Sedangkan pada penelitian lain menurut Kala, C., et al tahun 2022 yang berjudul *Formulation of Isopropyl Isothiocyanate Loaded Nano Vesicles Delivery Systems: In Vitro Characterization and In Vivo Assessment. Molecules*, menyebutkan bahwa *Isopropyl isothiocyanate* juga ada aktivitas farmakologis yang berbeda yang dilaporkan dan, baru-baru di temukan adanya aktivitas anti-platelet dan anti-trombotik yang kuat pada dosis 30 dan 40 mg/kg. *Isopropyl Isothiocyanate* menunjukkan hasil *in vitro* yang menjanjikan, serta peningkatan aktivitas anti-platelet dan anti-trombotik (Kala, C., et al, 2022).

Ditemukan juga bahwa IL-10 dapat menghambat sintesis sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan aktivitas biologisnya pada sel target. IL-10 terbukti meningkatkan fungsi sel β pankreas dalam menanggapi glukosa secara *in vitro*, dan pengobatan menggunakan IL-10 secara signifikan mengurangi insulinitis dan mencegah progresivitas pada tikus diabetes. IL-10 juga dilaporkan mempengaruhi metabolisme glukosa perifer dan bahwa pengobatan dengan IL-10 dapat mengurangi resistensi insulin. (Kamilah, N., et al, 2020).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh pemberian *Isopropyl Isothiocyanate* terhadap kadar IL-6 pada tikus putih bunting DM tipe 2. Hal ini terbukti dengan *p-value* = 0,000 yaitu $< \alpha$ (0,05).
2. Terdapat pengaruh pemberian

Isopropyl Isothiocyanate terhadap kadar IL-10 pada tikus putih bunting DM tipe 2. Hal ini terbukti dengan *p-value* = 0,000 yaitu $< \alpha$ (0,05).

3. Pada pemberian *thiocyanate* 16 mg/kg BB/hari ternyata mampu untuk menekan kenaikan IL-6, serta mampu meningkatkan IL-10, pada dosis 16 mg/kg BB/hari diperoleh nilai rata-rata IL-10 paling tinggi.

Saran

1. Pengembangan penelitian serupa dapat dilakukan dengan masa perlakuan pemberian *thiocyanate* yang lebih lama dan menambah dosis yang diberikan pada tikus putih bunting DM tipe 2, sehingga dapat diperoleh gambaran tentang pemberian *Isopropyl Isothiocyanate* terhadap kadar IL-6 dan IL-10 pada tikus putih bunting DM tipe 2.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk memperjelas faktor apa saja yang berperan pada peningkatan dan penurunan agen proinflamasi dan antiinflamasi.

REFERENSI

- Cheng, D., Gao, L., Su, S., Sargsyan, D., Wu, R., Raskin, I., & Kong, A. N. (2019). Moringa isothiocyanate activates Nrf2: potential role in diabetic nephropathy. *The AAPS journal*, 21(2), 1-14.
- Gondo, H. K. (2021). *Moringa Leaf Powder (Moringa oleifera) Decrease of Inflammation Plasma Cytokine of Pregnant Rats with Diabetes Mellitus. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 1043-1046.
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7422>
- Gondo, H. K., Kusworini, H., Arsana, W.,

- & Sarjoto, T. W. (2017). *Phycocyanin Ameliorate Trophoblast Apoptosis In Il-6-Induced Preeclamptic Rat Models. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(3), 424-427.
- Gondo, H. K. (2021). *Moringa oleifera Decrease Blood Sugar Level And Blood Pressure in Pregnant Diabetic Rats. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research| Apr-Jun, 11(2)*, 89. <https://doi.org/10.51847/FDGccLKxoF>
- Kala, C., Asif, M., Gilani, S. J., Imam, S. S., Khan, N. A., Taleuzzaman, M., ... & Ghoneim, M. M. (2022). Formulation of Isopropyl Isothiocyanate Loaded Nano Vesicles Delivery Systems: In Vitro Characterization and In Vivo Assessment. *Molecules*, 27(9), 2876
- Kamilah, N., Tangka, J., Hakim, R., & Purnomo, Y. (2020). Efek Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (l.) medik) Terhadap Persentase Interleukin-10 (Il-10) dan Sel T Sitotoksik (Cd8+) Tikus Model Diabetes Tipe II. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 7(2).
- Kurniawan, L. B. (2016). Patofisiologi, Skrining dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Melitus Gestasional. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(11), 811-813.
- .Naila, C., Wibowo, S., & Barlianto, W. (2019). PERAN VITAMIN D3 TERHADAP EKSPRESI IL-10 DAN IL-12 PADA SEL EPITEL KOLON MENCIT MODEL INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Majalah Kesehatan FKUB*, 6(3), 159-168.
- Nurdin, F. (2021). Persepsi Penyakit dan Perawatan Diri dengan Kualitas Hidup Diabetes Mellitus Type 2. *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4(2), 566-575.
- Putri, N. E., Zakaria, F. R., Prangdimurti, E., & Triandita, N. (2016). Pengaruh Intervensi Tahu Kedelai Hitam Kaya Serat Terhadap Glukosa Darah dan Inflamasi Responden Diabetes Tipe 2. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 27(2), 131-139.
- Rahmawati, A. (2014). Mekanisme Terjadinya Inflamasi Dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *El-Hayah*, 5(1), 1-8.
- Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. (2017). Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3).