

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat defisiensi sekresi insulin, gangguan fungsi insulin, atau kombinasi keduanya. Kondisi ini memengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, serta berdampak pada jaringan seperti hati, otot rangka, dan jaringan lemak karena resistensi insulin (Antar et al., 2023). Stres oksidatif disebabkan oleh hiperglikemia, yang juga menonaktifkan sistem antioksidan dan menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) terbentuk. Peroksidasi lipid disebabkan oleh stres ini, dan malondialdehid (MDA) adalah salah satu produk sampingannya (Rita & Aliska, 2024). Hiperglikemia pada diabetes menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menonaktifkan sistem antioksidan, yang menyebabkan stres oksidatif yang akhirnya meningkatkan sitokin proinflamasi (Aldila et al., 2025).

*International Diabetes Federation* (IDF) 2021 memperkirakan 537 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun di seluruh dunia (10,5% dari semua orang dewasa dalam kelompok usia ini) menderita diabetes. Diperkirakan bahwa pada tahun 2030 jumlah penderita diabetes di dunia akan mencapai 643 juta orang, dan meningkat menjadi 783 juta orang pada tahun 2045 pada kelompok usia dewasa 20–79 tahun. Peningkatan ini menunjukkan bahwa meskipun populasi dunia hanya diproyeksikan tumbuh sekitar 20% dalam periode tersebut, prevalensi diabetes justru diperkirakan meningkat secara jauh lebih signifikan, yaitu sebesar 46%. (*International Diabetes Federation* (IDF)., 2021). Indonesia menempati urutan ke-7 dari sepuluh negara dengan jumlah pasien diabetes tertinggi, yakni 10,7 juta pasien per tahun 2019 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,7 juta pasien per tahun 2045. Dalam Riskesdas 2018 juga terdapat data yang menunjukkan adanya peningkatan prevalensi diabetes melitus di hampir semua provinsi pada tahun 2018 dibandingkan dengan hasil Riskesdas pada tahun 2013 (Riskesdas, 2019).

Patofisiologi diabetes melitus berkaitan dengan mekanisme inflamasi. Inflamasi atau peradangan disebabkan oleh peningkatan sitokin proinflamasi.

Sitokin proinflamasi disekresikan oleh sel imunokompeten sebagai tanggapan terhadap infeksi. Umumnya, DM tipe 1 dan 2 ditandai dengan peningkatan interleukin (IL) IL-6, IL-8, IL-1, dan TNF- $\alpha$  dalam darah penderita DM (Shafriani, 2021).

*Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) berperan dalam merangsang produksi IL-1 $\beta$  dan IL-6, meningkatkan ekspresi molekul adhesi, serta memicu respons apoptosis dan sitotoksik. Pada diabetes melitus tipe 1, TNF- $\alpha$  memiliki kaitan erat dengan sitokin lainnya. Proses inflamasi dimulai ketika sel T CD4<sup>+</sup> yang telah teraktivasi melepaskan sitokin, yang kemudian menyebabkan nekrosis dan infiltrasi limfosit di pankreas, berujung pada kematian sel  $\beta$ . Kondisi ini juga mendorong produksi TNF- $\alpha$  secara lokal di pankreas. TNF- $\alpha$  sendiri turut berkontribusi langsung terhadap kerusakan sel  $\beta$  serta memperparah mekanisme patofisiologi diabetes melitus tipe 1 (Haber dos Santos et al., 2023).

Penggunaan obat antidiabetes telah banyak di pasaran baik dari sumber sintetis maupun dari alam. Salah satu obat yang paling banyak digunakan adalah metformin. Metformin, obat yang umum digunakan untuk diabetes melitus Tipe 2, juga menunjukkan manfaat pada diabetes melitus Tipe 1 melalui mekanisme imunomodulator dan antiinflamasi. Studi pada model tikus NOD (*Non-Obese Diabetic*) membuktikan bahwa metformin mengurangi sel Th17 (penghasil IL-17 dan IFN- $\gamma$ ) dan meningkatkan sel Treg (FoxP3<sup>+</sup>), sehingga memperlambat insulinitis (Duan et al., 2019). Selain itu, metformin menghambat kompleks I mitokondria dan mengaktifkan AMPK, yang memperbaiki autofagi dan mengurangi stres oksidatif (Bharath et al., 2020).

Kasus DM terus meningkat akibat pola hidup tidak sehat seperti diet tinggi gula dan sedentari, yang memperburuk resistensi insulin dan inflamasi sistemik meskipun terapi obat metformin efektif. Terapi metformin memiliki keterbatasan seperti risiko asidosis laktat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Rena et al., 2017). Hal ini mendorong pencarian terapi adjuvan seperti ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl) yang mengandung senyawa organik berupa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan glikosida (Masfria et al., 2019). Kombinasi kedua senyawa ini berpotensi menciptakan efek sinergis dalam menekan inflamasi,

meningkatkan autofagi, dan memproteksi fungsi sel  $\beta$  pankreas yang membuka peluang besar untuk pengembangan obat baru yang ditargetkan secara spesifik dalam upaya pencegahan dan pengobatan penyakit DM (Antar et al., 2023).

Dalam upaya mengidentifikasi potensi teraupetik, pendekatan *in silico* melalui *molecular docking* dilakukan untuk memprediksi interaksi senyawa dengan target molekul seperti TNF- $\alpha$  secara komputasi. Teknik *in silico* (komputasional) memprediksi metabolisme senyawa melalui simulasi berbasis aturan pengetahuan yang berasal dari data *in vivo* dan *in vitro*. Dengan dukungan prosesor berkinerja tinggi, pendekatan ini mampu menjalankan berbagai algoritma secara efisien, menghasilkan prediksi metabolit potensial secara cepat dan akurat. Aplikasinya sangat bernilai dalam penghematan sumber daya, terutama untuk *screening* toksisitas dan prioritasasi senyawa uji, sekaligus mendukung prinsip 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*) dalam mengurangi ketergantungan pada uji hewan (Kulkarni et al., 2005).

Penelitian terdahulu membuktikan bahwa ekstrak *Epipremnum pinnatum* berpengaruh terhadap penurunan kadar *Malondialdehid* (MDA) darah pada tikus diabetes (Sani K, Rahman, et al., 2022). Peluang antidiabetik lainnya dibuktikan pada studi yang memperoleh hasil penurunan kadar glukosa darah pada penelitian model tikus diabetes dengan dosis 125, 250, dan 375 mg/kgBB (Lestari et al., 2021). Studi lainya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Epipremnum pinnatum* (ekor naga) memiliki potensi antiinflamasi melalui jalur sinyal NF-kB secara *in vitro* (Pan et al., 2019), aktivitas sebagai hepatoprotektor pada mencit (Andini et al., 2022), aktivitas sebagai antihiperurisemia menghasilkan penurunan kadar asam urat hingga 45,22% (Pascila et al., 2020), efek analgetik (Sani K, Nazifah, et al., 2022) dan aktivitas antimutagenik terhadap mutasi gen yang diinduksi siklofosfamid (Masfria et al., 2017).

Penelitian yang memanfaatkan potensi senyawa dari ekstrak daun ekor naga terhadap aktivitasnya sebagai agen antidiabetik dilaporkan sebatas penurunan kadar MDA dan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes. Penelitian tentang komponen senyawa aktif pada ekstrak daun ekor naga pada tikus putih model diabetes melitus belum dilakukan. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan

untuk mengevaluasi kajian potensi ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) melalui analisis kandungan senyawa aktif, prediksi aktivitas melalui *molecular docking* terhadap TNF- $\alpha$ , serta pengujian langsung terhadap kadar glukosa darah dan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1) Bagaimana profil senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) pada LC-HRMS (*Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry*)?
- 2) Bagaimana prediksi aktivitas antidiabetik dan antiinflamasi dari senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) secara *in silico*?
- 3) Bagaimana prediksi toksisitas dari senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) secara *in silico*?
- 4) Apakah senyawa aktif dari daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) memiliki potensi sebagai antidiabetik melalui prediksi *in silico* (*molecular docking*) terhadap target TNF- $\alpha$ ?
- 5) Bagaimana pengaruh sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) terhadap kadar glukosa darah pada tikus model diabetes melitus?
- 6) Bagaimana pengaruh sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi aloksan?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model diabetes melitus.



### 1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1) Mengetahui profil senyawa aktif dari ekstrak daun ekor naga melalui uji analisis LC-HRMS (*Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry*).
- 2) Memprediksi aktivitas antidiabetik dan antiinflamasi dari senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) secara *in silico*
- 3) Memprediksi toksisitas senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl) secara *in silico*.
- 4) Menilai potensi interaksi senyawa aktif dengan target TNF- $\alpha$  menggunakan *molecular docking* secara *in silico*.
- 5) Mengetahui kadar glukosa darah sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun ekor naga pada tikus model diabetes melitus
- 6) Mengetahui kadar TNF- $\alpha$  sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun ekor naga pada tikus model diabetes melitus.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Adapun manfaat penelitian ini bagi diri peneliti adalah sebagai berikut:

- 1) Mempraktikkan ilmu yang telah diperoleh dari Program Studi Ilmu Biomedis Program Magister Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
- 2) Meningkatkan pengetahuan, pengalaman, dan melatih keahlian dalam melaksanakan penelitian.

#### 1.4.2. Manfaat Bagi Institusi

Menambah perbendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk kepentingan pendidikan dan penelitian.

#### 1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak daun ekor naga terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  dan potensi alternatif obat herbal untuk penyakit diabetes melitus.

#### **1.4.4. Manfaat Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan**

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai potensi antidiabetik dari senyawa aktif ekstrak daun ekor naga pada tikus putih diabetes melitus yang diinduksi aloksan dengan menggunakan studi *in silico* dan *in vivo*.

#### **1.4.5. Manfaat Bagi Peneliti Selanjutnya**

Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun ekor naga penderita diabetes melitus.

