

1.1 Latar Belakang

Epidemi global pradiabetes dan diabetes telah menyebabkan epidemi komplikasi yang terkait dengan gangguan ini. Komplikasi yang paling sering terjadi adalah neuropati yang sangat umum. Neuropati diabetik adalah hilangnya fungsi sensorik yang dimulai dari bagian distal ekstremitas bawah yang juga ditandai dengan rasa nyeri dan morbiditas yang besar. Seiring berjalannya waktu, setidaknya 50% individu dengan diabetes mengalami neuropati diabetes (Feldman *et al.*, 2019).

Di antara komplikasi diabetes, sekelompok sindrom klinis yang disebabkan oleh kerusakan pada sistem saraf perifer dan otonom adalah yang paling umum. Umumnya disebut sebagai berbagai bentuk neuropati, sindrom ini disebabkan oleh kerusakan sistem saraf yang menyebar dan fokal, dan terjadi pada separuh dari seluruh penderita diabetes. Bentuk neuropati diabetes yang paling umum (Feldman *et al.*, 2019).

Heterogenitas neuropati diabetik, dengan keterlibatan serabut bermyelin yang memberikan propriosepsi, persepsi sentuhan/tekanan, dan persarafan motorik, serta serabut kecil, tipis atau tidak bermyelin yang memberikan persepsi suhu dan rasa sakit serta fungsi otonom, menunjukkan adanya banyak faktor dalam patogenesis. Patologi yang paling umum terjadi pada saraf yang melayani perifer dan pada kulit itu sendiri adalah hilangnya serabut saraf. Upaya untuk menentukan mekanisme patogenetik yang menyebabkan disfungsi saraf perifer pada diabetes telah terbukti cukup kontroversial. Terdapat bukti yang baik untuk beberapa mekanisme yang memainkan peran kunci yang menyebabkan hilangnya saraf pada diabetes, termasuk: (1) gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh hiperglikemia kronis, termasuk peningkatan keterlibatan jalur sorbitol dan akumulasi produk akhir glikasi lanjut; (2) perubahan fungsi pembuluh darah yang menyebabkan hilangnya dukungan nutrisi untuk serabut saraf tepi; (3) perubahan ketersediaan faktor neurotropik/pertumbuhan; (4) proses autoimun yang menyebabkan terganggunya fungsi saraf; (5) stres oksidatif yang menyebabkan kehilangan dan disfungsi saraf (Pittenger and Vinik, 2003).

Penyebab DN masih belum diketahui, tetapi komponen iskemik dan metabolik terlibat. Hiperglikemia menginduksi perubahan reologi, yang meningkatkan resistensi pembuluh darah endotel dan mengurangi aliran darah saraf. Hiperglikemia juga menyebabkan penipisan myoinositol saraf melalui mekanisme penyerapan yang kompetitif. Selain itu, aktivasi jalur poliol dalam saraf melalui enzim aldose reduktase menyebabkan akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam saraf dan menginduksi glikosilasi nonenzimatik protein saraf struktural. Hiperglikemia juga menginduksi stres oksidatif (Bansal, Kalita and Misra, 2006).

Hiperglikemia, yang diinduksi melalui penurunan sekresi insulin atau resistensi insulin, bertanggung jawab atas peningkatan aktivitas jalur poliol. Enzim pertama yang membatasi tikus dari jalur ini, aldosa reduktase, mengkatalisis pembentukan sorbitol dari glukosa, dengan oksidasi nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) menjadi NADP⁺ (Bansal, Kalita and Misra, 2006).

Sorbitol selanjutnya dioksidasi menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase, yang digabungkan dengan reduksi nikotinamida adenin dinukleotida (NAD⁺) menjadi NADH. Dijelaskan bahwa selama keadaan hiperglikemik, afinitas aldosa reduktase untuk glukosa lebih tinggi, menghasilkan tekanan osmotik intraseluler karena akumulasi sorbitol, karena sorbitol tidak melewati membran sel (Bansal, Kalita and Misra, 2006).

Kerusakan saraf yang terjadi setelah keadaan diabetes tampaknya tidak disebabkan oleh tekanan osmotik ini karena telah dilaporkan konsentrasi sorbitol yang tidak signifikan pada saraf pasien diabetes. Namun, hipotesis yang diterima saat ini menyatakan bahwa hiperaktivitas jalur poliol bersifat patogen terutama dengan meningkatkan pergantian kofaktor seperti NADPH dan NAD⁺, yang mengarah pada penurunan reduksi dan regenerasi glutathione, serta peningkatan produksi produk akhir glikasi lanjut dan aktivasi diasilgliserol dan protein kinase C (PKC). Penipisan glutathione dapat menjadi penyebab utama stres oksidatif dan terkait dengan akumulasi spesies beracun. Faktanya, penghambat aldose reduktase efektif dalam mencegah perkembangan neuropati diabetes pada model hewan, tetapi telah menunjukkan hasil yang mengecewakan dan toksisitas yang membatasi dosis pada uji coba pada manusia (Bansal, Kalita and Misra, 2006).

Aktivasi protein kinase C telah dikaitkan dengan kerusakan pembuluh darah pada DN. Perubahan

ini mengakibatkan metabolisme sel saraf, aksonal, dan sel Schwann yang abnormal, yang mengakibatkan gangguan transpor aksonal. Pengukuran langsung glukosa, sorbitol, dan fruktosa pada saraf pasien diabetes menunjukkan korelasi dengan tingkat keparahan neuropati. Hipoksia endoneural dihasilkan oleh peningkatan resistensi pembuluh darah dan berkurangnya aliran darah di saraf. Hipoksia menyebabkan kerusakan kapiler lebih lanjut, yang pada gilirannya memperburuk gangguan pada transportasi aksonal dan mengurangi aktivitas Na-K ATPase yang menyebabkan atrofi aksonal dan gangguan konduksi saraf (Bansal, Kalita and Misra, 2006).

Stres oksidatif diakibatkan oleh sel atau jaringan yang gagal mendetoksifikasi radikal bebas yang dihasilkan selama aktivitas metabolisme. Diabetes ditandai dengan hiperglikemia kronis yang menghasilkan disregulasi metabolisme sel. Ulasan ini mengeksplorasi konsep bahwa diabetes membebani jalur metabolisme glukosa, yang mengakibatkan kelebihan produksi radikal bebas dan stres oksidatif. Bukti-bukti disajikan untuk mendukung gagasan bahwa hiperglikemia kronis dan akut menyebabkan stres oksidatif pada sistem saraf tepi yang dapat mendorong perkembangan neuropati diabetes. Protein yang rusak akibat stres oksidatif mengalami penurunan aktivitas biologis yang menyebabkan hilangnya metabolisme energi, pensinyalan sel, transportasi, dan pada akhirnya kematian sel (Vincent *et al.*, 2004, 2013).

Hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas. Spesies Oksigen Reaktif (ROS) adalah kelompok radikal bebas, molekul reaktif, dan ion yang berasal dari O₂. Radikal bebas memulai peroksidasi lipid membran dan menghasilkan malondialdehid (MDA). Ketika radikal bebas yang dihasilkan tidak dapat diatasi oleh sistem antioksidan endogen, maka kondisi stres oksidatif akan terjadi. Stres oksidatif yang parah dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas, yang dapat menurunkan fungsinya. MDA telah digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid dan stres oksidatif. Kadar MDA, produk akhir dari peroksidasi lipid pada jaringan tertentu, dianggap sebagai penanda stres oksidatif pada jaringan tertentu, sedangkan kadar MDA dalam plasma dan urin mewakili stres oksidatif di seluruh tubuh (Parawansah *et al.*, 2020).

Salah satu biomarker stres oksidatif adalah tingginya kadar malondialdehid (MDA) dan penurunan aktivitas SOD akibat proses peroksidasi lipid yang berlebihan di dalam sel. Salah satu cara untuk mengendalikan stres oksidatif berlebihan adalah dengan mengonsumsi antioksidan dari makanan (antioksidan eksogen) (Rusip *et al.*, 2021).

Pada awal perkembangan neuropati diabetik, tampaknya terdapat upaya regenerasi aksonal, remielinasi, dan sinaptogenesis, yang mungkin dimediasi oleh faktor pertumbuhan, yang pada akhirnya gagal memulihkan fungsi. Kegagalan ini disertai dengan peningkatan laju kematian sel terprogram, atau apoptosis. Lebih lanjut mendukung peran gangguan fungsi faktor pertumbuhan normal adalah penelitian yang menunjukkan bahwa banyak kelainan neuron yang terlihat pada diabetes dapat diduplikasi dengan penipisan eksperimental faktor pertumbuhan tertentu, reseptornya, atau protein pengikatnya. Telah dilaporkan bahwa terdapat penurunan faktor pertumbuhan spesifik pada model hewan diabetes dan juga pada manusia, beberapa di antaranya diulas dalam edisi ini. Pengurangan ini mungkin disebabkan oleh kelainan metabolik yang terkait atau mungkin tidak tergantung pada status glikemik. Banyak dari faktor-faktor ini yang secara langsung bertindak untuk menjaga kesehatan neuron, dengan memberikan kemampuan untuk melawan apoptosis dan mendorong regenerasi. Faktor yang paling baik dipelajari dari faktor-faktor ini adalah *Nerve Growth Factor* (NGF). NGF adalah bagian dari keluarga peptida yang dikenal memiliki efek neurotropik. Tampaknya jelas bahwa ada pengurangan NGF pada diabetes, dengan bukti kekurangan pada neurotropin lainnya, serta neurotransmitter seperti substansi P dan kalsitonin yang berhubungan dengan gen kalsitonin (CGRP). Semua kehilangan ini dapat menyebabkan gangguan fungsi klinis pada serat kecil. Sindrom klinis juga dapat dihasilkan oleh penghapusan selektif reseptor NGF afinitas rendah pada hewan transgenik yang diubah secara genetik. Uji klinis dengan NGF telah terbukti kurang efektif, tetapi masih ada pertanyaan mengenai desain penelitian. Kami percaya bahwa NGF masih menjanjikan untuk mengobati neuropati sensorik dan otonom (Pittenger and Vinik, 2003).

Sejauh ini, pengobatan untuk menangani neuropati diabetik adalah dengan mengendalikan kadar glukosa metabolik. Selain itu, obat-obatan seperti penghambat spesies oksigen reaktif (ROS), penghambat aldose reduktase, penghambat PKC, penghambat Serotonin-norepinefrin reuptake inhibitor (SNRI), antikonvulsan, antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR), merupakan obat lain yang diresepkan. Namun, efek samping yang terkait (halusinasi, kantuk, defisit memori), biaya, farmakokinetik yang buruk, dan resistensi obat membuat kepercayaan pasien menurun dan dengan

demikian kebangkitan herbal terjadi di seluruh dunia karena orang-orang telah mengalihniatkan niat mereka dari obat sintetis ke pengobatan herbal. Tanaman obat telah secara luas digunakan sebagai obat herbal untuk melawan sejumlah penyakit dalam sejarah pengobatan India. Komponen-komponen bioaktif mereka sangat ampuh untuk menangani berbagai gangguan kronis dan komplikasi dengan efek samping yang kurang diketahui (Arora, Tomar and Mohan, 2021).

Penggunaan obat herbal untuk mengobati berbagai penyakit sering kali lebih dipilih oleh sebagian orang, dibandingkan dengan penggunaan obat modern. Obat herbal menggunakan produk alami dari alam, seperti biji, bunga, buah, dan bagian lain dari tanaman yang 'dipercaya' memiliki khasiat untuk digunakan sebagai obat untuk pengobatan pasien. Obat jenis ini dianggap lebih aman bagi tubuh manusia, karena efek samping dan toksisitasnya yang lebih kecil dibandingkan dengan obat sintetis. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam obat herbal juga telah dibuktikan oleh beberapa studi dan penelitian memiliki efek yang diinginkan pada berbagai penyakit (Nisar, Sultan and Rubab, 2018). Sebagai contoh, kelompok obat antikanker yang disebut vinca alkaloid seperti Vinblastine dan Vincristine diekstrak secara alami dari tanaman tapak dara Madagaskar atau *Catharanthus roseus* yang memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker (Iskandar and Iriawati, 2016). Hal inilah yang menjadi alasan bagi beberapa perusahaan farmasi untuk melakukan lebih banyak penelitian dan pengembangan obat herbal, karena keamanan, khasiat, dan kualitasnya yang cukup tinggi dan tidak kalah dengan obat kimia.

Di Indonesia terdapat banyak sekali tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal, salah satunya adalah Binahong. Binahong dengan nama ilmiah *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis adalah bagian dari keluarga Basellaceae, dan berasal dari Amerika Selatan. Daun binahong berbentuk seperti hati dengan warna hijau cerah dan mengkilap, memiliki panjang 5 hingga 10 sentimeter dan lebar 3 hingga 7 sentimeter. Banyak penelitian yang telah dilakukan selama 6 tahun terakhir untuk meneliti senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun binahong dan potensinya sebagai obat herbal (Ariani, Loho and Durry, 2014; Abidin *et al.*, 2022). Metabolit yang terkandung dalam daun binahong seperti flavonoid dan saponin, telah diteliti memiliki efek terapeutik seperti aktivitas antimikroba, antiinflamasi, penyembuhan luka, dan menjaga tekanan darah serta kadar kolesterol, sehingga dapat menjadi obat herbal yang baik untuk dikembangkan sebagai bahan pengobatan.

1.2 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu:

Apakah pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) selama 28 hari pada tikus wistar model neuropati diabetik dapat mempengaruhi perilaku dan histopatologis, menurunkan kadar gula darah, menurunkan kadar MDA, dan meningkatkan kadar NGF?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan efek pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) selama 28 hari pada tikus wistar model neuropati diabetik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) hari ke-28 pada tikus wistar terhadap kadar gula darah setelah tikus wistar diinduksi neuropati diabetik.
2. Menganalisis pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) hari ke-28 pada tikus wistar terhadap kadar MDA setelah tikus wistar diinduksi neuropati diabetik.
3. Menganalisis pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) hari ke-28 pada tikus wistar terhadap kadar NGF setelah tikus wistar diinduksi neuropati diabetik.
4. Menganalisis pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis)

hari ke-28 pada tikus wistar terhadap perubahan perilaku tikus wistar setelah tikus wistar⁴ diinduksi neuropati diabetik.

5. Menganalisis pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) hari ke-28 pada tikus wistar terhadap morfologi jaringan saraf sciatic setelah tikus wistar diinduksi neuropati diabetik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan untuk penelitian lanjutan pada manusia, bahwa pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) bisa menjadi profilaksis pada neuropati diabetik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Pemberian ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) dapat diaplikasikan pada tikus model neuropati diabetik untuk meningkatkan QoL.

1.5 Potensi Orisinalitas

Berdasarkan penelusuran literatur, peneliti belum menemukan penelitian tentang pemberian ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) selama 28 hari setelah induksi neuropati diabetik pada tikus wistar terhadap perubahan perilaku dan histopatologi jaringan saraf, kadar gula darah, MDA, dan NGF.

1. Dari penelitian ini akan dapat diketahui bahwa pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) selama 28 hari akan berpengaruh pada perubahan perilaku pada tikus model neuropati diabetik.
2. Dari penelitian ini akan dapat diketahui bahwa pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) selama 28 hari akan berpengaruh pada perubahan morfologi jaringan saraf pada tikus model neuropati diabetik.
3. Dari penelitian ini akan dapat diketahui bahwa pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) selama 28 hari akan berpengaruh pada kadar gula darah pada tikus model neuropati diabetik.
4. Dari penelitian ini akan dapat diketahui bahwa pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) selama 28 hari akan berpengaruh pada kadar MDA pada tikus model neuropati diabetik.

Dari penelitian ini akan dapat diketahui bahwa pemberian enteral ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) selama 28 hari akan berpengaruh pada kadar NGF pada tikus model neuropati diabetik.