

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu tujuan ketiga dalam *Sustainable Development Goals* (SDGs) adalah untuk mencapai kehidupan yang sehat dan sejahtera. Namun, capaian tujuan ini masih dihadapkan dengan masalah kesehatan yang cukup serius, salah satunya adalah tingginya angka kasus Diabetes Melitus (DM). Menurut data yang disajikan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2021, terdapat sekitar 537 juta individu yang menderita DM di seluruh dunia. Pada tahun yang sama, Indonesia menduduki peringkat kelima dengan jumlah kasus tertinggi, yaitu sekitar 19,5 juta kasus (WHO, 2021). Berdasarkan informasi yang diperoleh dari *International Diabetes Federation* (IDF), komplikasi yang berkaitan dengan DM menjadi penyebab langsung dari sekitar 6,7 juta kematian di seluruh dunia, dengan lebih dari 90% dari kasus ini adalah Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) (IDF, 2021).

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah salah satu penyakit metabolik yang seringkali disertai dengan komplikasi kronis yang tinggi. Sindrom metabolik menjadi faktor utama yang dapat meningkatkan risiko masalah vaskular pada pasien DMT2, baik yang hadir sebelum diabetes atau yang menyertainya. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular hingga tiga kali lipat. Secara umum, sindrom metabolik melibatkan kombinasi obesitas visceral, gangguan lipid, gangguan karbohidrat, resistensi insulin, dan hipertensi (Essafi *et al.*, 2021). Pengobatan DMT2 pada dasarnya belum memiliki solusi penyembuhan yang spesifik. Meskipun demikian, perubahan gaya hidup, penurunan berat badan, dan penggunaan agen hipoglikemik oral seperti metformin dapat menjadi salah satu pendekatan untuk mengatasi DMT2 (Blahova *et al.*, 2021).

Metformin (MTF) adalah obat dari golongan biguanid yang merupakan pilihan utama dalam pengobatan DMT2, terutama pada pasien obesitas. MTF telah terbukti



Optimized using
trial version
www.balesio.com

angi angka kematian akibat diabetes dan risiko komplikasi sekitar dibandingkan dengan insulin, glibenklamide, dan klorpropamid. melibatkan aktivasi adenosin monofosfat kinase yang memainkan pengaturan insulin, sehingga mengurangi kadar glukosa darah. MTF diberikan dalam dosis rata-rata 2000 mg/hari, terbagi menjadi

2-3 dosis harian (Andrie *et al.*, 2022). Namun, terapi MTF melalui pemberian oral dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan, seperti yang telah diselidiki dalam penelitian sebelumnya (Migdadi *et al.*, 2018). Selain itu, MTF yang diberikan secara oral memiliki tingkat permeabilitas rendah melintasi membran sel, yang berpotensi mengurangi tingkat penyerapan obat secara optimal. Hal ini dapat mengakibatkan penumpukan obat di usus dan dapat menyebabkan efek samping yang lebih parah (Flory *et al.*, 2018).

Dalam upaya meningkatkan efektivitas terapi untuk Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), banyak penelitian telah dilakukan untuk mengatasi kendala penyerapan metformin (MTF) melalui rute oral. Sebuah pendekatan inovatif yang menarik adalah penggunaan nanopartikel bersama dengan *phenylboronic acid* (PBA) sebagai respons terhadap kadar glukosa. Nanopartikel mampu mengatasi kendala permeabilitas MTF melalui membran sel saat diserap pada usus halus (Anderson and O'Brien, 2018), sedangkan PBA dalam bentuk nanopartikel tetap stabil bahkan setelah pelepasan obat dan memiliki respons yang dapat diatur terhadap kadar glukosa (Yu dkk, 2020). Dalam gabungan MTF dan PBA dalam bentuk nanopartikel, kita dapat mengatur pelepasan obat dengan lebih baik, mengurangi risiko efek samping seperti hipoglikemia (Ma dkk, 2021). Namun, hingga saat ini, penelitian tentang MTF dalam bentuk respons terhadap glukosa pada sediaan transdermal dan oral hanya dilakukan dengan uji pelepasan in vitro (Azis dkk, 2022). Oleh karena itu, kami merasa perlu untuk melanjutkan penelitian ini dengan uji in vivo untuk mengukur efektivitasnya dengan lebih akurat.

Pada tahap uji *in vivo* ini, kami akan memanfaatkan lalat buah sebagai model. Pemberian MTF melalui rute oral pada lalat buah akan digunakan untuk mengevaluasi aktivitas farmakologi MTF (Hassoun dkk., 2020). Lalat buah memiliki beberapa keunggulan sebagai model eksperimental. Mereka tidak terikat dengan kendala etika yang sering muncul dalam uji coba pada hewan, biayanya lebih terjangkau, hasil penelitian bisa diperoleh lebih cepat, dan memiliki kesamaan genetik yang signifikan dengan manusia (Nainu, 2018). Dalam penelitian ini, kami akan memanfaatkan fakta



memiliki sel-sel penghasil insulin (IPC) yang mirip dengan sel pada vertebrata dan menghasilkan peptida yang menyerupai insulin (Arez-Rendón dkk., 2018). Dengan memberikan makanan tinggi kami akan menginduksi resistensi terhadap peptida mirip insulin,

yang akhirnya mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah, peningkatan massa tubuh, dan penurunan masa hidup pada lalat buah (Maiturare dkk, 2022).

Dalam penelitian ini, kami menguji apakah pemberian MTF dalam bentuk nanopartikel metformin glucose response (NP-MTF-GR) dapat memperbaiki masalah ini dengan membantu peptida mirip insulin dalam mengatur kadar glukosa dengan lebih efektif (Hassoun dkk., 2020). Dengan pendekatan inovatif ini, penelitian ini akan menjadi yang pertama yang menggunakan lalat buah (*Drosophila melanogaster*) sebagai model *in vivo* untuk menguji efektivitas formula NP-MTF-GR dalam pengobatan diabetes tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Bagaimana konsentrasi PBA untuk menghasilkan formula NP-MTF-GR yang optimal?
- 2) Bagaimana karakterisasi dan uji pelepasan secara *in vitro* pada formula NP-MTF-GR?
- 3) Bagaimana hubungan profil pengujian secara *in vivo* MTF pada sistem NP-MTF-GR dengan potensi sebagai peningkat efektivitas terapi DMT2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas nanopartikel metformin-PBA dan pengembangan mode uji *in vivo* glucose-response pada *Drosophila melanogaster*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Memperoleh konsentrasi PBA untuk menghasilkan formula NP-MTF-GR yang optimal.
- 2) Memperoleh karakterisasi dan uji secara *in vitro* pada formula NP-MTF-GR.
- 3) Memperoleh hubungan profil pengujian secara *in vivo* MTF pada sistem NP-MTF-GR dengan potensi sebagai peningkat efektivitas terapi DMT2.



itian

ormasi mengenai konsentrasi PBA untuk menghasilkan formulasi pengembangan NP-MTF-GR.

ormasi mengenai karakterisasi dan uji pelepasan secara *in vitro* P-MTF-GR.

- 4) Memberikan informasi mengenai hubungan profil secara *in vivo* MTF pada sistem NP-MTF-GR dengan potensi sebagai peningkat efektivitas terapi DMT2.
- 3) Menjadi sumber pustaka atau referensi untuk penelitian selanjutnya yang sejenis.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

2.1.1 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

DMT2 disebabkan oleh kombinasi dari dua faktor utama yaitu penurunan produksi insulin dari sel beta pankreas dan resistensi insulin. Resistensi insulin merujuk kepada penurunan respon metabolik dari sel-peka insulin terhadap insulin atau dalam level sistemik adalah respon tubuh yang rendah pada insulin terhadap kadar glukosa darah (Czech, 2017).

2.1.2 Metformin (MTF)

American Diabetes Association (ADA) dan *European Association for The Study of Diabetes* menjadikan MTF sebagai rekomendasi pertama dalam pengobatan DMT2. MTF bekerja mengurangi kadar glukosa darah dengan cara menghambat glukoneogenesis hepatic, mengurangi absorpsi glukosa di usus, dan meningkatkan ambilan kembali glukosa di jaringan (Blahova dkk., 2021).

2.1.3 Nanopartikel dan Polimer *Glucose Response* (GR)

Nanopartikel merupakan suatu partikel yang memiliki rentang ukuran 1 hingga 100 nm. Namun, jika ukuran partikel 30 nm. Nanopartikel mengandung material bahan aktif yang terlarut, terjerat, atau terenkapsulasi (Dwi Astuti dkk, 2022). Salah satu polimer yang bersifat GR adalah *phenylboronic acid* (PBA). PBA mempunyai ukuran yang kecil dan mudah dimodifikasi. Ukuran yang kecil ini mengakibatkan berkurangnya sejumlah gugus fungsional PBA dan menyebabkan reaksi kesetimbangan PBA dengan struktur diol pada rantai polimer yang bergeser pada arah yang berlawanan. Maka dari itu, pembawa obat akan terdegradasi menjadi molekul kecil dan obat akan dilepaskan (Huang dkk, 2019). Pada umumnya, formula berbasis PBA menampilkan peningkatan permeabilitas responsif glukosa yang dipicu oleh pengikatan kompetitif atau tolakan muatan sebagai respon terhadap peningkatan konsentrasi glukosa (Yu dkk., 2020).



Drosophila melanogaster

Drosophila melanogaster atau lalat buah digunakan sebagai hewan model dalam ai macam disiplin ilmu mulai dari genetika dasar hingga jan dan organ (Mirzoyan, 2019). *Drosophila melanogaster* juga yang singkat, sekitar 2-3 bulan sehingga berpotensi digunakan

sebagai hewan coba untuk pengujian terkait penuan. Adapun pengembangan *Drosophila melanogaster* yang digunakan yaitu jenis mutan dan transgenik (Nainu, 2018). Penggunaan lalat buah sebagai hewan coba dalam pengujian diabetes dan komplikasinya, membantu menemukan target baru dan terapi dengan biaya terjangkau (Miao dkk., 2022).

2.2 Epidemiologi

Menurut data yang disajikan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2021, terdapat sekitar 537 juta individu yang menderita Diabetes Melitus di seluruh dunia. Pada tahun yang sama, Indonesia menduduki peringkat kelima dengan jumlah kasus tertinggi, yaitu sekitar 19,5 juta kasus (WHO, 2021). Berdasarkan informasi yang diperoleh dari *International Diabetes Federation* (IDF), komplikasi yang berkaitan dengan DM menjadi penyebab langsung dari sekitar 6,7 juta kematian di seluruh dunia, dengan lebih dari 90% dari kasus ini adalah Diabetes Melitus Tipe 2 (IDF, 2021).

2.3 Klasifikasi

Menurut WHO (2019) diabetes terbagi atas beberapa tipe, yaitu :

- a. Diabetes Melitus Tipe 1 disebabkan oleh adanya kerusakan sel β pankreas (terutama yang disebabkan oleh sistem imun) dan kekurangan insulin absolut; biasanya muncul pada masa kanak-kanak dan usia dewasa muda.
- b. Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan jenis yang paling umum, dengan berbagai derajat disfungsi sel β dan resistensi insulin; sering dikaitkan dengan kelebihan berat badan dan obesitas.
- c. Diabetes Monogenik disebabkan oleh mutasi genetik tertentu, memiliki berbagai manifestasi klinis yang memerlukan pengobatan yang berbeda, beberapa muncul pada periode neonatal, lainnya pada usia dewasa muda.
- d. Diabetes Gestasional merupakan kondisi hiperglikemia di bawah ambang batas diagnostik untuk diabetes selama kehamilan.



2.4 Faktor Resiko

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah masalah kesehatan global yang umum dan serius yang berkembang seiring dengan perubahan budaya, ekonomi, dan sosial yang cepat, penuaan populasi, urbanisasi yang meningkat dan tidak terencana, perubahan pola makan seperti peningkatan konsumsi makanan yang sangat diproses dan minuman manis yang mengandung gula, obesitas, pengurangan aktivitas fisik, gaya hidup dan pola perilaku yang tidak sehat, malnutrisi janin, serta peningkatan paparan janin terhadap hiperglikemia selama kehamilan. DMT2 paling sering terjadi pada orang dewasa, tetapi semakin banyak anak-anak dan remaja yang juga terpengaruh.

Berbagai faktor meningkatkan risiko pengembangan DMT2, termasuk usia, obesitas, gaya hidup yang tidak sehat, dan riwayat diabetes gestasional. Frekuensi DMT2 juga bervariasi antara subkelompok rasial dan etnis yang berbeda, terutama pada orang muda dan usia paruh baya. Ada populasi tertentu yang memiliki kejadian diabetes melitus tipe 2 lebih tinggi, misalnya penduduk asli Amerika, penduduk Kepulauan Pasifik, dan populasi di Timur Tengah serta Asia Selatan. Ini juga sering dikaitkan dengan kecenderungan familial yang kuat, kemungkinan predisposisi genetik atau epigenetik. Namun, genetika DMT2 sangat kompleks dan belum didefinisikan dengan jelas, meskipun penelitian menunjukkan bahwa beberapa varian genetik umum dari DMT2 terjadi pada banyak kelompok etnis dan populasi.

2.5 Patofisiologi

Diabetes melitus Tipe 2 adalah kondisi di mana tubuh mengalami resistensi terhadap insulin disertai dengan disfungsi sel beta. Pada tahap awal, tubuh berusaha mengimbangi dengan meningkatkan produksi insulin untuk menjaga kadar glukosa tetap normal. Namun, seiring dengan perkembangan penyakit, sel beta mengalami perubahan dan produksi insulin tidak lagi dapat mempertahankan keseimbangan glukosa yang mengarah pada hiperglikemia. Sebagian besar penderita DMT2 mengalami obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terutama yang terakumulasi di daerah perut. Jaringan lemak ini sendiri memperburuk resistensi insulin melalui berbagai mekanisme peradangan, seperti peningkatan pelepasan FFA dan regulasi adipokin. Kurangnya aktivitas fisik, riwayat diabetes, penderita hipertensi atau dislipidemia, juga meningkatkan risiko. Penelitian yang berkembang menunjukkan adanya peran gangguan peradangan, gangguan biologi incretin yang ditandai dengan resistensi seperti *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) atau resistensi incretin,



hiperglukagonemia, peningkatan reabsorpsi glukosa oleh ginjal, serta kelainan pada mikrobiota usus (Goyal R, 2023).

2.6 Jenis Terapi

Metformin (MTF) merupakan obat golongan biguanid yang menjadi pilihan utama dalam pengobatan DM2, terutama pada pasien yang mengalami obesitas. MTF terbukti efektif dalam menurunkan angka kematian akibat diabetes serta mengurangi risiko komplikasi hingga sekitar 30% lebih rendah dibandingkan dengan insulin, glibenklamid, dan klorpropamid. Cara kerja MTF melibatkan aktivasi enzim adenosin monofosfat kinase, yang memiliki peran penting dalam pengaturan insulin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. MTF umumnya diberikan dengan dosis rata-rata 2000 mg per hari, yang dibagi dalam 2 hingga 3 dosis harian (Andrie et al., 2022). Namun, pemberian MTF secara oral dapat menimbulkan efek samping pada saluran pencernaan, sebagaimana telah dibuktikan dalam penelitian sebelumnya (Migdadi et al., 2018). Selain itu, MTF yang diberikan secara oral memiliki permeabilitas rendah untuk melintasi membran sel, yang berpotensi mengurangi penyerapan obat secara optimal. Kondisi ini dapat menyebabkan penumpukan obat di usus dan berisiko menyebabkan efek samping yang lebih serius (Flory et al., 2018)

