

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia menjadi negara yang memiliki potensi dalam pengembangan tumbuhan herbal. Indonesia memiliki iklim tropis yang optimal untuk membudidayakan berbagai tumbuhan berkhasiat, baik tumbuhan endemik ataupun tumbuhan hasil introduksi (Suciady dkk., 2021). Pengembangan pengobatan herbal tradisional pun tidak hanya dilakukan pada zaman modern saja, melainkan telah dilakukan sejak zaman nenek moyang (Mulyani, 2017).

Tanaman bit merah (*Beta vulgaris* L.) menjadi salah satu tanaman yang digunakan sebagai suplemen dan pengobatan herbal di berbagai belahan dunia, terutama di Eropa dan Asia. Pengalaman empiris masyarakat secara tradisional tersebut didukung dengan pembuktian preklinis terhadap efektivitas bioaktif yang terkandung dalam bit merah (Chen *et al.*, 2021). Bit merah memiliki potensi sebagai kardioproteksi dan vasoproteksi (El-Hakim *et al.*, 2023; Osman *et al.*, 2024). Fungsi proteksi yang dimiliki bit merah bersumber dari kandungan nitrat anorganik (NO_3^-) yang dapat diolah secara fisiologis sebagai nitrit oksida (NO). Senyawa tersebut dapat mendukung pemeliharaan fungsi kardiovaskular (dos-Baião *et al.*, 2020).

Pemberian suplemen bit merah mampu meningkatkan dan menjaga kesehatan kardiovaskular. Konsumsi bit merah dalam jangka pendek diasosiasikan dengan penurunan biomarker inflamasi sistemik (hsCRP, IL6, dan $\text{TNF}\alpha$) serta disfungsi endotelial arteri (ICAM-1 dan VCAM-1). Kedua

parameter ini dianggap penting karena inflamasi sistemik dan disfungsi endotelial dapat mengarah kepada peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Asgary *et al.*, 2016).

Enzim matriks metaloprotease 9 (MMP9) merupakan enzim yang berperan dalam fenomena *remodeling* vaskular dan disfungsi endotelial pada arteri. Enzim protease ini mengalami peningkatan ekspresi pada aorta yang mengalami ruptur, diseksi, dan aneurisma aorta. Overekspresi enzim MMP9 memiliki keterkaitan terhadap hilangnya fungsi proteksi oleh endotelial glikokaliks (Ramnath *et al.*, 2014). Ekspresi MMP9 oleh sitokin pada area endotelial dapat mengikis struktur glikokaliks sehingga fungsi regulasi dari permeabilitas vaskular terganggu. Fungsi regulasi yang terganggu dapat menyebabkan penumpukan lipid pada dinding vaskular dan peningkatan respon inflamasi (Mitra *et al.*, 2017; Qu *et al.*, 2021).

Tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP1) memegang peranan dalam menyeimbangkan ekspresi MMP9 pada individu dengan kondisi yang sehat. TIMP1 menjadi inhibitor endogenus yang menjadi kunci dalam keseimbangan perbaikan jaringan dan rekonstruksi matriks ekstraseluler. Protein ini mampu menghambat kinerja enzim MMP9 dalam bentuk aktif maupun dalam bentuk inaktifnya, yaitu ProMMP9 (Cabral *et al.*, 2020). TIMP1 berfungsi dalam menjaga stabilitas fungsi enzim MMP9, tetapi penghambatan oleh TIMP1 saja tidak efektif dalam meregulasikan aktivitas enzim MMP9 pada individu yang mengidap penyakit. Kondisi tersebut mendorong penelitian

dan pencarian inhibitor MMP9 yang berasal dari komponen bioaktif tanaman herbal ataupun sintesis untuk menangani penyakit (Charzewski *et al.*, 2021).

Pencarian inhibitor MMP9 menjadi fokus penelitian yang kerap dicari dalam dekade terakhir, terutama dalam pengembangan terapi kanker dan penyakit kardiovaskular. Zhou *et al.* (2014) dan Malekipour *et al.* (2023) telah menemukan adanya potensi penghambatan dari beberapa fitokimia dalam kelompok flavonoid dan derivat asam sinamik melalui proses penambatan molekuler. Penemuan tersebut membuka peluang dalam menemukan potensi inhibitor MMP9 nonspesifik lain yang terdapat dalam senyawa metabolik tumbuhan dan bakteri. Bit merah pun memiliki potensi dalam hal ini dikarenakan tumbuhan ini kaya akan betalain, flavonoid, polifenol, saponin, serta fitokimia aktif lainnya (Karunaratne & Pamunuwa, 2017).

Penemuan potensi obat dalam tumbuhan dan mikrob melonjak pesat dengan adanya *computer aided structure-based drug discovery* (CADD) dan model penambatan secara virtual. Pendekatan ini berbasis pada pengikatan antara protein dan ligan dalam bentuk 3D yang dikerjakan menggunakan algoritma komputasional. Pendekatan CADD memungkinkan adanya prediksi terhadap pola interaksi dan afinitas pengikatan antara reseptor dan aseptor. Pendekatan ini juga memungkinkan analisis lanjutan dengan memprediksikan faktor farmakokinesis dan farmakodinamis dari ligan, sehingga mampu menjadi pijakan dasar sebelum melakukan eksperimen secara *in vitro* maupun *in vivo* (Pinzi & Rastelli, 2019).

Penelitian mengenai pemetaan fitokimia bit merah yang memiliki potensi dalam menurunkan kadar MMP9 serta menghambat enzim tersebut sejauh ini belum dilakukan. Hal ini juga perlu diseimbangkan dengan eksperimen pendahuluan mengenai ada atau tidaknya pengaruh pemberian serbuk bit merah terhadap kondisi jaringan secara fungsional dan struktural. Salah satu model organ target yang dapat digunakan adalah aorta dari tikus putih betina. Hal ini didasari oleh pertimbangan adanya perbedaan tingginya level lipoprotein, peningkatan akumulasi kolesterol, dan efek hormonal yang terdapat pada betina (Roeters *et al.*, 2023).

Penelitian dirancang berdasarkan latar belakang tersebut untuk menganalisis potensi senyawa fitokimia bit merah dalam menghambat dan menurunkan kadar enzim MMP9 menggunakan pendekatan *in silico*. Analisis terhadap perubahan ketebalan struktur aorta tikus putih betina setelah pemberian tepung bit merah tersebut juga dilakukan sebagai tahap awal dari pengujian *in vivo*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemetaan senyawa yang berpotensi dalam menjaga stabilitas fungsi dan struktur aorta, terutama terhadap degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu:

- 1.2.1 Bagaimana potensi fungsional kandungan fitokimia bit merah dalam menghambat dan menurunkan ekspresi MMP9 berdasarkan pendekatan *in silico*?

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh pemberian tepung bit merah terhadap struktur ketebalan dari dinding aorta, tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia pada aorta tikus putih betina?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini, yaitu:

- 1.3.1 Menganalisis potensi fungsional kandungan fitokimia bit merah dalam menghambat dan menurunkan ekspresi MMP9 berdasarkan pendekatan *in silico*.
- 1.3.2 Menganalisis pengaruh pemberian tepung bit merah terhadap struktur ketebalan dari dinding aorta, tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia pada aorta tikus putih betina.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat teoretis maupun praktis, yaitu berupa:

1.4.1 Manfaat Teoretis

Pemberian informasi mengenai pemetaan potensi senyawa fitokimia bit merah dalam menghambat dan menurunkan kadar enzim MMP9 serta pengaruh pemberian tepung bit merah (*B. vulgaris*) terhadap ketebalan dari dinding aorta, tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia pada tikus putih betina.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini memberikan kesempatan bagi peneliti untuk meningkatkan pemahaman dan keterampilan dalam menangani hewan

coba, menganalisis hasil penambatan dalam bidang bioinformatika, menganalisis histometri pada organ aorta tikus, serta meningkatkan minat terhadap bidang farmakologi, terutama farmakokinetik dari suatu senyawa terhadap histologis organ tertentu. Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi bagi akademisi dan praktisi untuk memperluas pemahaman dan menambah data senyawa fitokimia yang dapat dijadikan sebagai obat.