

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronis paling banyak dialami penduduk di dunia serta menempati urutan keempat kasus kematian pada negara berkembang termasuk Indonesia (WHO, 2019). Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme lipida, karbohidrat dan protein yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya. Insulin merupakan hormon yang mengatur kadar gula darah dalam tubuh. Sebagian DM disebabkan oleh pola makan, meningkatnya tingkat obesitas, gaya hidup, serta kurangnya aktivitas. Dua tipe klasifikasi DM adalah DM Tipe 1 (defisiensi insulin) dan DM Tipe 2 (gabungan resistensi insulin dan defisiensi relatif sekresi insulin). DM Tipe 1 umumnya terjadi pada anak-anak serta remaja dan dapat terjadi pada semua usia, yang diakibatkan oleh kerusakan sel beta pankreas sehingga terjadilah gangguan produksi insulin akibat dari penyakit autoimun atau idiopatik. Pada DM Tipe 2, sel beta pankreas masih mampu mensekresi insulin secara normal namun sensitivitas insulin menurun. Kadar insulin yang meningkat dapat menyebabkan gula darah menurun secara drastis dan dapat menyebabkan hipoglikemia, sedangkan apabila kekurangan kadar insulin maka terjadilah peningkatan kadar gula darah yang disebut hiperglikemia. Gejala diabetes yang sering muncul meliputi poliuria (peningkatan frekuensi buang air kecil), polidipsia (peningkatan rasa haus dan minum), penurunan berat badan, disertai polifagia (peningkatan nafsu makan), dan penglihatan kabur (Dipiro *et al.*, 2015).

*International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa lebih dari 371 juta orang antara usia 20-79 tahun menderita diabetes di seluruh

dunia. Indonesia merupakan negara terbesar ketujuh dengan prevalensi diabetes tertinggi (IDF, 2019). Pengobatan diabetes jangka panjang pasti membutuhkan biaya yang tidak sedikit dengan pengobatan secara teratur. Pengobatan farmakologis dengan obat modern pada pasien diabetes terdiri dari antidiabetes oral, injeksi insulin dan obat antidiabetes lainnya. Contoh obat diabetes oral yang umum digunakan masyarakat adalah glibenklamid dari golongan sulfonilurea. Glibenklamid digunakan untuk mengobati diabetes hiperglikemik yang tidak tergantung insulin (DM tipe 2) (Dipiro *et al.*, 2015).

Keadaan hiperglikemia yang kronis menyebabkan terjadinya glikasi (ikatan antara glukosa dengan gugus amin  $\text{NH}_2$  residu lisin) dari protein darah dan lemak. Glikasi menyebabkan perubahan kimiawi dari protein, dan makromolekul lainnya yang berperan dalam patogenesis komplikasi diabetes. Produk akhir glikasi yaitu *advanced glycation end products* (AGEs) adalah kumpulan molekul yang dibentuk dari reaksi non enzimatis gula tereduksi dengan asam amino dari protein, lipid dan asam nukleat. Proses pembentukan AGEs disebut sebagai reaksi Maillard. Reaksi Maillard dibagi menjadi tiga tahap: awal, menengah, dan akhir. Pada tahap awal, glukosa (atau gula pereduksi lainnya seperti fruktosa, pentosa, galaktosa, manosa, xilulosa) bereaksi dengan gugus amino bebas dari amina biologis untuk membentuk senyawa yang tidak stabil, yaitu basa Schiff yang mengalami penataan ulang menjadi produk yang lebih stabil yang dikenal sebagai produk amadori yang pada diabetes dikenal dengan hemoglobin A1c (HbA1c). Pada tahap menengah, produk amadori terdegradasi menjadi berbagai senyawa dikarbonil reaktif seperti glioksal, metilglioksal MGO, dan deoksiglukoson melalui dehidrasi, oksidasi, dan reaksi kimia lainnya. Pada tahap akhir glikasi, senyawa yang tidak dapat diubah yang disebut AGEs terbentuk melalui reaksi oksidasi, dehidrasi, dan siklisasi. Ada tiga

jalur pembentukan AGEs: 1) jalur auto-oksidatif di mana gula menimbulkan produk reaktif melalui autoksidasi, 2) penataan ulang amadori, dan 3) dari basa Schiff (Singh *et al.*, 2014).

Indonesia kaya akan tanaman obat, oleh karena itu penggunaan obat tradisional dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif pengobatan termasuk keamanan dan efektivitas obat tradisional itu sendiri. Banyak masyarakat di Indonesia yang bergantung pada obat tradisional untuk pemeliharaan kesehatannya. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai antidabetes adalah buah delima (*Punica granatum* L.). Buah delima (*Punica granatum* L.) merupakan tanaman yang berasal dari Persia dan daerah Himalaya di India Selatan, tersebar didaerah subtropik hingga tropik. Buah delima (*Punica granatum* L.) yang tersebar di Indonesia ada tiga jenis yang dikelompokkan berdasarkan warna buahnya, yakni delima putih, delima merah, delima ungu. Delima merah memiliki rasa yang lebih manis dan segar, sedangkan delima putih rasanya lebih sepat dan kesat, serta kurang manis. Rasa kesat pada buah delima disebabkan oleh kandungan flavonoid yang tinggi. Dari ketiga jenis itu yang paling terkenal adalah delima merah (Winarno, 2023).

Kandungan fitokimia utama buah delima adalah polifenol termasuk asam fenolik, flavonoid, dan tanin. Pada penelitian uji antiglikasi secara *in vitro*, ekstrak buah delima mengandung senyawa punikalin, punikalagin, asam ellagik, dan asam galat yang dapat menghambat pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGE) dari serum albumin serta gula. Produk akhir glikasi yang dihasilkan seperti glikoalbumin, hemoglobin A1c (HbA1c), dan serum AGE. Pada kandungan ekstrak buah delima seperti (punikalagin, asam ellagik dan asam galat), menunjukkan aktivitas anti glikasi (Habtemariam *et al.*, 2019). Menurut (Di Sotto *et al.*, 2019) kulit buah delima yang tidak dapat dimakan dan biasanya

pemanfaatannya kurang maksimal dan telah diketahui kaya akan asam fenolik dan flavonoid dengan jumlah sekitar 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan daging buahnya, sehingga menunjukkan bahwa kulit buah delima dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif serta dapat dimanfaatkan sebagai bahan awal untuk produk farmasi. Punikalin, punikalagin, dan asam ellagik merupakan senyawa fenolik yang paling melimpah di berbagai bagian buah delima, khususnya kulitnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Gull *et al.*, 2023) senyawa fenolik memiliki potensi antidiabetik melalui berbagai jalur, termasuk penghambatan enzim pencernaan, pengurangan stres oksidatif, penurunan peradangan, dan pengurangan glikasi protein. Senyawa fenolik dapat bersaing dengan substrat enzimatis dan atau berinteraksi dengan sisi aktif suatu enzim, sehingga menyebabkan penghambatan aktivitas enzimatis. Senyawa bioaktif kulit buah delima dapat bermanfaat bagi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Secara keseluruhan, efek antidiabetes dari senyawa punikalin, punikalagin, dan asam ellagik pada kulit delima dengan menunjukkan potensi sebagai anti diabetes. Senyawa fenolik (punikalin, punikalagin, dan asam ellagik) dapat digunakan sebagai pengobatan alami anti diabetes serta pada gangguan metabolisme glukosa.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Kajian Pustaka Efektivitas Antiglikasi Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) pada Diabetes Mellitus” menggunakan pendekatan kajian literatur. Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif termasuk dalam jenis penelitian non eksperimental yaitu pendekatan *systematic literature review*. Proses penelitian yang dilakukan dengan cara pencarian data pada beberapa database yaitu *PubMed*, *Wiley Online Library*, *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan adalah *Punica granatum*, *Antiglycation activity*, *Diabetes*

*mellitus* dengan menggunakan kombinasi boolean operator AND. Artikel-artikel yang digunakan merupakan terbitan dalam jangka waktu 10 tahun yaitu pada tahun 2014-2024. Artikel yang didapat akan dilakukan tahap proses skrining dengan melakukan eliminasi apabila terdapat duplikasi. Selanjutnya, artikel-artikel kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan ekaklusi. Serta dilakukan studi eligibilitas dengan membaca keseluruhan artikel.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Ditinjau dari latar belakang yang ada, maka permasalahan yang akan diteliti adalah:

1. Metode pengujian apa yang bisa digunakan untuk menguji aktivitas antiglikasi dan parameter apa yang digunakan?
2. Bagaimana aktivitas kandungan dari senyawa-senyawa yang terkandung pada kulit buah delima (*Punica granatum* L) yang berpotensi sebagai antiglikasi pada diabetes mellitus?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui metode pengujian apa yang bisa digunakan untuk menguji aktivitas antiglikasi dan parameter apa yang digunakan.
2. Untuk mengetahui kandungan senyawa yang dimiliki kulit buah delima (*Punica granatum* L) yang berpotensi sebagai antiglikasi pada Diabetes Mellitus.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Manfaat pada penelitian ini dapat digunakan untuk mengetahui uji metode apa yang bisa digunakan dan parameter apa yang

digunakan untuk mengetahui bahan aktif yang diduga memiliki khasiat sebagai anti diabetes mellitus itu ada kaitannya dengan aktivitas antiglikasi.

2. Penelitian ini bermanfaat sebagai sumber informasi serta perkembangan ilmu pengetahuan serta sebagai acuan pada penelitian-penelitian selanjutnya mengenai kandungan senyawa yang dimiliki kulit buah delima (*Punica granatum* L) yang berpotensi sebagai antiglikasi pada Diabetes Mellitus.