

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang penelitian

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal) yang terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2021). Selain itu, World Health Organization juga menyatakan bahwa Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau gula darah (hiperglikemia) yang terjadi ketika pankreas tidak memproses cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif (WHO, 2024). Di Indonesia diabetes melitus dikenal dengan istilah penyakit gula atau kencing manis yang merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi batas normal, dimana nilai normal gula darah sewaktu (GDS) / tanpa puasa adalah  $< 200$  mg/dl sedangkan gula darah puasa (GDP)  $< 126$  mg/dl (Kemenkes, 2020).

Saat penderita diabetes melitus mengalami keadaan hiperglikemia jangka panjang, glukosa membentuk ikatan kovalen dengan protein plasma melalui proses non-enzimatik yang disebut glikasi. Proses reaksi non-enzimatik antara gula pereduksi dan protein terjadi ketika glukosa sebagai gula pereduksi berikatan dengan asam amino pada protein sehingga menghasilkan pembentukan produk akhir glikasi lanjutan atau disebut AGEs (Singh *et al.*, 2014).

*Advanced Glycation End-products* atau AGEs adalah produk sampingan dari reaksi glukosa dengan protein dan *lipid* yang terjadi dalam tubuh. Proses glikasi ini dapat menyebabkan perubahan struktural dan

fungsional pada protein, yang berkontribusi terhadap berbagai masalah kesehatan, terutama diabetes melitus. Selain itu, peningkatan kadar AGEs dapat memperburuk kondisi penyakit serta meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan komplikasi lainnya (Vlassara and Palace, 2011). Reaksi glikasi protein yang menyebabkan AGEs ini dianggap sebagai penyebab utama berbagai komplikasi diabetes melitus. Terbentuknya *Advanced Glycation End Products* (AGEs) diawali dengan gula pereduksi yang memiliki fungsi gugus aldehida, bereaksi secara non-enzimatik dengan tiol atau gugus amino dari protein (atau biomolekul lain) membentuk basa Schiff. Setelah terbentuk, basa Schiff tersusun ulang untuk menghasilkan produk ketoamina atau Amadori. Setelah itu, produk Amadori ini mengalami dehidrasi dan penataan ulang yang diikuti oleh reaksi siklisasi, oksidasi, dan dehidrasi untuk membentuk AGEs yang lebih stabil. Senyawa yang sangat aktif ini, yang juga terbentuk di dalam sel sebagai produk sampingan glikolisis, dapat bereaksi dengan protein yang menghasilkan ikatan silang yang tahan terhadap aksi enzim. Pembentukan AGEs terjadi dalam kondisi fisiologis normal tetapi dipercepat dalam kondisi hiperglikemia. Peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) menyebabkan stres oksidatif, sementara peningkatan konsentrasi gula dan senyawa dikarbonil aktif dapat menyebabkan "stres karbonil," yang meningkatkan laju pembentukan AGEs. AGEs juga dapat terbentuk dari oksidasi lipid dan asam amino (Bartosz and Bartosz, 2015).

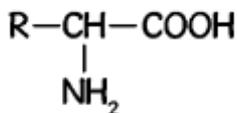
Aminoguanidin merupakan senyawa hidrazin nukleofilik yang berperan untuk menangkap karbonil reaktif yang terbentuk selama reaksi maillard, khususnya zat antara amadori, sehingga menghambat konversinya menjadi AGE. Aminoguanidin bereaksi tidak hanya secara ekstensif dengan gugus karbonil amadori dari protein terglykasi, tetapi juga dengan senyawa dikarbonil seperti metilglioksal (MGO), glioksal (GO), 3-deoksiglukosa (3-

DG). Aminoguanidin adalah prototipe agen terapeutik untuk menghambat pembentukan AGEs (Yamagishi, 2013).

Asam amino berperan penting dalam pembentukan *Advanced Glycation End-products* (AGEs), yang terjadi melalui kondensasi antara gugus karbonil dari gula pereduksi dan gugus amina bebas dari asam nukleat, protein, atau lipid, diikuti oleh penataan ulang lebih lanjut yang menghasilkan produk akhir yang stabil dan ireversibel. Proses ini menghasilkan AGEs yang dapat merusak sel dan jaringan melalui peningkatan stres oksidatif dan peradangan, sering kali terlihat pada kondisi seperti diabetes (Clapa *et al*, 2022).

Asam amino merupakan asam karboksilat yang mempunyai gugus amino. Asam amino yang terdapat sebagai komponen protein mempunyai gugus  $\text{-NH}_2$  ada atom karbon  $\alpha$  dari posisi gugus  $\text{-COOH}$ .

Struktur asam amino secara umum dapat dilihat pada gambar 1.1.



**Gambar 1.1.** Struktur asam amino (Wahyudiati, 2017)

Dari rumus umum asam amino dapat dilihat bahwa atom karbon  $\alpha$  ialah atom karbon asimetrik (Wahyudiati, 2017). Asam amino adalah senyawa organik yang memiliki gugus fungsional karboksilat (COOH) dan amina (NH<sub>2</sub>) yang terikat pada satu atom karbon (C $\alpha$ ) yang sama, atom ini juga umumnya memiliki C asimetris dan bersifat optis aktif. Secara rinci struktur asam amino dibangun oleh sebuah atom C yang mengikat empat gugus yaitu gugus amina (NH<sub>2</sub>), gugus karboksilat (-COOH), atom hidrogen (H), dan satu gugus sisa R. Gugus ini yang membedakan satu asam amino dengan asam amino lainnya (Sahirman, 2019).

Taurin adalah asam amino sulfat dari bahan kimia mula asam 2-aminoetanasulfonat yang melimpah di jaringan mamalia. Sumber taurin dalam tubuh adalah biosintesis dan asupan makanan. Asam amino semi esensial ini disediakan dalam tubuh baik dari asupan makanan dan dari reaksi metionin dengan sistein di hati. Pada penelitian ini, pemberian kadar taurin yang rendah pada pasien diabetes melitus 2 terbukti berhubungan dengan perubahan metabolik dan komplikasi klinis diabetes karena adanya hubungan terbalik antara konsentrasi plasma taurin dan gula plasma puasa dimana suplementasi makanan dengan taurin dapat mengurangi stres oksidatif dan respons inflamasi serta meringankan komplikasi yang disebabkan oleh diabetes (Maleki *et al.*, 2020). Pada orang dewasa, taurin merupakan asam amino kondisional esensial (tidak dapat diproduksi langsung oleh tubuh namun dapat dibentuk). Pembentukan taurin terdapat di hati dan otak serta membutuhkan vitamin B6 dalam prosesnya (Husyanti, 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang sudah dilakukan oleh Suryanto dan Taroreh, (2020) digunakan metode spektrofotometer UV-Vis untuk menentukan aktivitas anti glikasi ekstrak fenolik bebas dan ekstrak fenolik terikat dari tongkol jagung. Metode ini digunakan mengukur aktivitas penghambat pembentukan AGEs (*Advanced Glycation end-products*) secara *in vitro* dengan menggunakan model BSA-glukosa untuk pengujian efek berbagai senyawa terhadap proses glikasi non-enzimatik. Hasil yang diperoleh dari penelitian diukur dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm setelah 10 menit diinkubasi suhu kamar menunjukkan efek aktivitas fenolik dari ekstrak telah ditemukan untuk menghambat pembentukan AGEs. Efek penghambatan ini disebabkan adanya kontribusi sebagian besar jumlah antioksidan fenolik yang dikandungnya. Hal ini membuktikan bahwa radikal bebas terlibat

dalam pembentukan AGEs dan diperkirakan bahwa antioksidan fenolik dapat menghambat pembentukan AGEs (Suryanto dan Taroreh, 2020).

Karena kurangnya metode skrining biokimia dan rasional terpercaya serta sederhana untuk membuktikan senyawa asam amino taurin yang diuji bisa optimal untuk memblokir proses glikasi protein yang diinduksi oleh glukosa, dilakukan penelitian dengan menggunakan metode enzimatik menggunakan glucometer.

Metode enzimatik menggunakan glukometer dengan merk alat *One Touch Glucometer Ultra Plus Flex* dengan merk strip *One Touch Ultra Plus*. Strip test yang diletakkan pada alat glukometer, ketika sampel ditetaskan pada zona reaksi test strip kemudian katalisator glukosa akan mereduksi glukosa dalam sampel. Intensitas yang terbentuk dari elektron dalam strip test setara dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Prinsip kerja glukometer dengan menggunakan enzim glukosa oksidase dan didasarkan pada teknologi biosensor yang spesifik untuk pengukuran glukosa.

## **1.2 Rumusan masalah**

1. Apakah pengujian metode enzimatik menggunakan glukometer dapat digunakan untuk uji daya antiglikasi suatu senyawa?
2. Apakah asam amino taurin memiliki potensi sebagai agen antiglikasi apabila diuji dengan metode enzimatik menggunakan glukometer?

## **1.3 Tujuan penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisa potensi asam amino Taurin dalam menghambat pembentukan AGEs pada protein melalui pendekatan eksperimental. Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuktikan pengujian metode enzimatik menggunakan glukometer dapat digunakan untuk uji daya antiglikasi suatu senyawa.
2. Membuktikan asam amino taurin memiliki potensi sebagai agen antiglikasi apabila diuji dengan metode enzimatik menggunakan glukometer.

#### **1.4 Hipotesis penelitian**

1. Metode enzimatik menggunakan glukometer dapat digunakan untuk uji daya antiglikasi asam amino taurin.
2. Asam amino taurin ini memiliki potensi agen antiglikasi jika diuji dengan metode enzimatik menggunakan glukometer.

#### **1.5 Manfaat penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam skrining dan pengembangan agen antiglikasi yang dikembangkan untuk bahan pengobatan diabetes melitus.