

BAB I

PENDAHULUAN

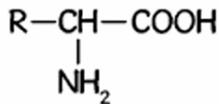
1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM), yang juga dapat disebut dengan diabetes, merupakan penyakit yang kronis dan membahayakan yang memiliki ciri khusus dengan adanya tren tingkat gula darah yang tinggi (Hossain *et al.*, 2024). Diabetes memiliki 2 subtype induk, yang dapat dikenal secara umum, yakni diabetes tipe 1 dan 2, dengan diabetes tipe 1 berfokus pada sekresi insulin dan berhubungan dengan sel beta penghasil insulin dan sel alfa yang mengekskresi glukagon (Sapra and Bhandari, 2023). Sel beta dan alfa berfungsi secara terus-menerus mengubah tingkat sekresi hormon berdasarkan lingkungan glukosa (Sapra and Bhandari, 2023). Tanpa adanya keseimbangan antara insulin dan glukagon, kadar glukosa menjadi tidak seimbang, dimana pada kasus DM insulin tidak ada dan/atau mengalami gangguan kerja (resistensi insulin), sehingga menyebabkan adanya hiperglikemia (Sapra and Bhandari, 2023).

Hiperglikemia juga menyebabkan glikasi protein dan lipid nonenzimatik (Khalid *et al.*, 2022). Tingkatan hiperglikemia ini dapat diukur melalui tes glikasi hemoglobin (HbA1c) (Destiani *et al.*, 2022). Proses glikasi menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil di retina, ginjal, dan saraf tepi, yang mengacu pada reaksi reversibel dari gugus amino dalam protein, peptida, dan lipid dengan pereduksi gula dan terjadi melalui serangkaian reaksi berurutan yang kompleks yang melibatkan pembentukan basis Schiff, produk Amadori, dan pada akhirnya, produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) (Chilukuri *et al.*, 2018). *Advanced Glycation End Products* (AGEs) adalah kumpulan dari senyawa dengan sifat kimia yang beragam yang merupakan produk nonenzimatik reaksi antara gula pereduksi dan

protein, lipid, atau asam nukleat, dimana dihasilkan sebagai produk akhir dari reaksi kimia antara asam amino primer dan sekunder pada protein dan gugus karbonil pereduksi gula (Prasad *et al.*, 2017).

Asam amino memiliki peran penting bagi tubuh manusia, seperti menjaga kesehatan tubuh, meningkatkan aktivitas, dan bisa menjadi agen antiglikasi, secara umumnya dapat membantu menghambat pembentukan glukosa. Struktur asam amino dapat dilihat di Gambar 1.1

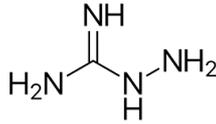


Gambar 1.1 Struktur Asam Amino (Wahyudiati, 2017)

Terdapat beberapa macam asam amino, yang memiliki potensi daya antiglikasi, diantaranya adalah glisin, tirosin, fenilalanin, lisin, asam aspartat, karnosin, triptofan (Chilukuri *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2021). Glisin dapat mengurangi pembentukan AGEs, pada percobaan menggunakan tikus, yang diinduksi streptozotocin (STZ), serta menunjukkan potensi untuk memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh proses glikasi pada organ-organ rentan seperti ginjal dan retina (Vasquez *et al.*, 2003). Metode *assay* yang digunakan dalam pengujian glisin ini dengan menggunakan *total glycated hemoglobin* (GHb) yang diambil dari darah tikus yang keluar setelah diinjeksi menggunakan campuran glisin, dimana triasilgliserol ditentukan melalui metode enzimatik *BioMerieux* (Vasquez *et al.*, 2003). Metode lain yang digunakan dalam identifikasi asam amino yang mempunyai potensi daya antiglikasi adalah menggunakan instrumen spektroskopi, seperti yang digunakan pada asam amino triptofan, yakni dengan metode spektroskopi fluoresens, dimana metode ini bekerja dengan melibatkan sampel protein

dengan senyawa spesifik dan diuji pada gelombang 285 nm. Terdapat beberapa metode lain seperti spektroskopi UV, dengan melibatkan sampel protein yang telah dimodifikasi dengan panjang gelombang tertentu, yakni 260-360 nm, dengan bantuan kuvet, yang dibaca pada instrumen sebanyak 3 kali (Haque *et al.*, 2023).

Treonin, atau dengan nama lain asam α -amino- β -hidroksibutirat, merupakan asam amino pada hewan yang diperoleh melalui diet, dan merupakan molekul bioaktif yang memiliki efek vital dalam pengobatan, terutama sintesis protein, metabolisme energi, serta dapat membantu proses induksi akumulasi dari trigliserida pada liver, disaat kadar asam amino treonin mengalami defisiensi. Treonin juga berkaitan dengan proses glukoneogenesis yang memiliki kemungkinan berhubungan dengan pembentukan glukosa secara mandiri dalam tubuh, dimana glukoneogenesis sendiri merupakan proses yang mengijinkan tubuh untuk membentuk glukosa dari prekursor non-heksosa, dan secara esensial membalikkan proses glikolisis. Pada penelitian-penelitian sebelumnya, asam amino treonin tidak memiliki pembahasan yang signifikan dalam perannya sebagai agen antiglikasi. Oleh karena itu pada penelitian ini akan digunakan asam amino treonin untuk mengetahui efek treonin dalam daya antiglikasi dan juga untuk mengembangkan metode yang lebih praktis dan efisien untuk melihat daya potensi antiglikasi treonin secara akurat dan menggunakan metode yang belum pernah dipakai sebelumnya, dengan menggunakan aminoguanidin sebagai asam amino pembanding. Struktur asam amino aminoguanidin dapat dilihat pada Gambar 1.2



Gambar 1.2 Struktur Asam Amino Aminoguanidin (Reddy *et al.*, 2022)

Aminoguanidin merupakan senyawa hidrazin nukleofilik yang memiliki gugus 2 gugus amina 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 terglikasi, tetapi juga dengan senyawa dikarbonil seperti metilgliksal (MGO), gliksal (GO), 3-deoksiglukosa (3-3 DG) dan bekerja sebagai *scavenger* terhadap senyawa tersebut dengan membentuk struktur senyawa *Schiff base* yang stabil, mencegah interaksi senyawa karbonil dengan protein. Aminoguanidin adalah prototipe agen terapeutik untuk menghambat pembentukan AGEs. (Yamagishi, 2013). Aminoguanidin sendiri sebagai inhibitor AGEs mendapat banyak perhatian daripada inhibitor AGEs lainnya, karena mekanisme aksi yang dihasilkan dari gugus fenolik yang berpengaruh pada tingkat AGEs. Aminoguanidin juga terbukti secara klinis dapat melakukan inhibisi terhadap AGEs yang berdampak pada perbaikan terhadap kondisi diabetes ataupun penyakit komplikasi diabetes lainnya (Reddy *et al.*, 2022). Aminoguanidin juga merupakan penghambat (iNOS) *inducible nitric oxide synthase*, sehingga mengurangi kadar NO (*nitric oxide*), dan stress oksidatif – kondisi umum pada inflamasi kronis dan kerusakan jaringan, yang juga berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi, dan berdampak pada kadar AGEs yang berkurang (Reddy *et al.*, 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi metode yang lebih sederhana untuk mengukur aktivitas antiglikasi treonin, yaitu metode enzimatik menggunakan alat glukometer. Metode tersebut belum pernah digunakan untuk menguji treonin sebagai asam amino pada uji daya potensi antiglikasi.

Secara enzimatik dengan bantuan enzim, metode ini dilakukan dengan bantuan alat glukometer yang teknik pembacaannya menggunakan aplikasi biosensor dalam mengukur kadar glukosa. Biosensor sendiri, merupakan perangkat yang menggunakan reaksi biologis/biokimia untuk mendeteksi analit target, secara umumnya terdiri dari biokatalis dan transduser (Murugaiyan *et al.*, 2014). Prinsip metode ini, didasarkan pada reaksi katalisis dengan bantuan enzim glukosa oksidase (GO) dan peran glukosa sebagai substrat, yang kemudian bereaksi dengan asam amino, dan menunjukkan adanya penurunan konsentrasi glukosa, berdampak pada laju oksidasi glukosa. Proses reaksi ini sendiri, memiliki kemiripan dengan reaktivitas glukosa, yang dapat diartikan juga sebagai proses glikasi. Metode ini membantu untuk melihat reaksi asam amino dengan glukosa dalam membentuk basa Schiff, yang juga memiliki pengaruh untuk melihat asam amino yang memberikan efek optimal dalam mencegah glikasi. Sebagai tambahan, dengan menggunakan alat glukometer ini, yakni dengan merk *One Touch seri Ultra Plus Flex*, dengan strip merk *One Touch seri Ultra Plus* juga menggunakan enzim glukosa oksidase sebagai bahan aktifnya, dan secara spesifik, menggunakan teknik pembacaan dengan enzim FAD-GDH (*Flavin Adenine Dinucleotide Dependent Glucose deHydrogenase*). Prinsip kerjanya dimulai dengan memasukkan strip ke dalam alat. Strip khusus tersebut mengandung lapisan enzim yakni FAD-GDH yang akan bereaksi dengan glukosa dalam darah, menghasilkan sinyal yang kemudian diukur oleh alat untuk menentukan kadar glukosa darah.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah metode enzimatik dengan berbasis glukometer dapat digunakan untuk uji daya potensi antiglikasi ?
2. Apakah Treonin memiliki potensi antiglikasi jika diuji menggunakan metode enzimatik ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan metode enzimatik dengan berbasis glukometer sebagai metode untuk uji antiglikasi.
2. Mengetahui potensi Treonin dalam menghasilkan daya antiglikasi dengan menggunakan metode enzimatik.

1.4 Hipotesis

1. Metode enzimatik dapat digunakan untuk uji daya potensi antiglikasi.
2. Treonin dapat memberikan efek antiglikasi setelah diuji menggunakan metode enzimatik.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Mengembangkan metode berbasis enzimatik yang praktis, sederhana dan andal untuk skrining nutrisi potensial, serta zat yang berisiko rendah untuk antiglikasi protein.