

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Diabetes melitus merupakan salah satu kelompok penyakit metabolism dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus dapat dibagi menjadi 4 kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain. Berdasarkan pustaka diketahui bahwa diabetes melitus tipe 2 menjadi kasus paling tinggi saat ini (Perkeni, 2021).

Diabetes melitus tipe 2 muncul ketika tubuh sudah tidak mampu memproduksi cukup insulin untuk mengkompensasi peningkatan insulin resisten. Diabetes melitus tipe 2 secara genetik terjadi ditandai dengan adanya resistensi dan efek disfungsi sel beta pankreas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak. Saat produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat dalam menjamin peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa dalam darah akan meningkat, dan terjadi hiperglikemia kronik (Kumar *et al.*, 2020).

Keadaan hiperglikemik pada diabetes melitus tipe 2 mengarah pada inisiasi dan perkembangan reaksi glikasi non enzimatik dengan protein dan lipid serta asam nukleat. Glikasi mengarah pada reaksi heterogen dari gugus kimia yang dikenal dengan lanjutan produk akhir terglikasi *Advanced Glycation End Products* (AGEs). Salah satu penyebab penyakit degenaratif juga disebabkan oleh kondisi penurunan fungsi organ dalam tubuh yang ditandai dengan kerusakan struktur protein. Reaksi glikasi protein menghasilkan produk Amadori yang mengarah pada pembentukan AGEs

(*Advanced Glycation End Products*) dan bersifat radikal. Senyawa antiglikasi mempunyai potensi menghambat kerusakan protein lebih lanjut (Putri *et al.*, 2023).

Proses glikasi diawali dengan reaksi awal dimana glukosa bereaksi dengan gugus amino dari protein, membentuk basa Schiff yang bersifat sementara. Pembentukan basa Schiff terjadi antara gugus aldehid glukosa dengan residu lisin, arginin dan histidin (Suhartono dkk., 2008). Lalu basa Schiff mengalami tautomerasi menjadi produk Amadori yang lebih stabil. Di akhir terjadi pematangan menjadi AGEs produk Amadori terdegradasi lebih lanjut menjadi AGEs melalui serangkaian reaksi kimia yang melibatkan oksidasi (Berlian *et al.*, 2024). Produk Amadori mengalami oksidasi karbonil (*glycoxidation*), menghasilkan radikal bebas dan AGEs. Proses ini dipercepat karena adanya logam transisi seperti Cu^{2+} dan Fe^{3+} (Mossine *et al.*, 1999).

AGEs (*Advanced Glycation End Products*) berhubungan dengan banyak penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, ginjal, alzheimer, diabetes, persendian serta proses penuaan. Oleh karena itu proses ini perlu dicegah atau diminimalisir dengan senyawa-senyawa antiglikasi. Senyawa antiglikasi dapat menghambat terjadinya reaksi glikasi protein yang menghasilkan AGEs (*Advanced Glycation End Products*). Aktivitas senyawa antiglikasi dalam menurunkan dan menekan AGEs dapat mencegah atau mengobati kerusakan yang diakibatkan oleh diabetes melitus dan berbagai jenis penyakit yang berhubungan dengan glikasi. Produksi AGEs dan interaksi antara AGEs dan reseptornya RAGE (*Receptors for Advanced Glycation End Products*) juga salah satu penyebab penyakit kronis, stres oksidatif dan reaksi inflamasi (Yeh *et al.*, 2017).

Antiglikasi sendiri merupakan suatu pendekatan terapeutik yang bertujuan untuk mencegah atau mengurangi proses glikasi, dimana non

enzimatis antara protein dan gula yang berpotensi menyebabkan berbagai komplikasi termasuk kerusakan pada organ. Antiglikasi mengarah pada mekanisme yang menghambat proses glikasi, yaitu reaksi non enzimatik antara gula reduksi (seperti glukosa) dengan gugus amina pada protein, lipid, atau asam nukleat.

Senyawa antiglikasi dapat mencegah pembentukan basa Schiff dan mencegah terjadinya produk Amadori sehingga menghambat pembentukan AGEs (Muthenna *et al.*, 2012). Senyawa antiglikasi dapat ditemukan di berbagai sumber yaitu senyawa polifenol, ekstrak tanaman, senyawa sintesis serta asam amino (Abbas *et al.*, 2015). Beberapa asam amino yang menunjukkan sifat antiglikasi, menghambat pembentukan produk akhir glikasi (AGEs) terkait dengan diabetes yaitu asam amino lisin dan glisin. Asam amino ini dapat menghambat tahap awal dari pembentukan produk Amadori dimana produk awal dalam reaksi glikasi non enzimatik yang berkontribusi pada pembentukan AGEs (Chilukuri *et al.*, 2013). Gula pereduksi bereaksi dengan protein melalui proses kimia bertingkat yang dikenal sebagai glikasi non enzimatik. Proses ini dimulai dengan kondensasi antara gugus terminal -N dari protein atau rantai samping asam amino bebas dan gugus karbonil dari gula pereduksi melalui penambahan nukleofilik yang mengarah pada pembentukan basa Schiff yang reversibel mengalami penataan ulang untuk membentuk produk glikasi awal yang lebih stabil yang dikenal sebagai produk Amadori. Amadori stabil yang terbentuk mengalami oksidasi, dehidrasi, dan reaksi kimia yang menghasilkan senyawa dikarbonil reaktif yang mengarah pada pembentukan struktur ikatan silang ireversibel yang dikenal sebagai produk akhir glikasi lanjut (AGEs) (Feroz *et al.*, 2020). Asam amino juga memiliki sifat antioksidan yang dapat mengurangi radikal bebas yang dihasilkan selama proses glikasi,

sehingga dapat melindungi sel dari kerusakan (Coral and Angayarkanni, 2015).

Asam amino yang diuji pada penelitian ini merupakan asam amino sistein. Asam amino sistein dapat menunjukkan efek antiglikasi, dapat mengurangi komplikasi diabetes pada ginjal dengan menghambat pembentukan produk glikasi akhir (AGEs). Beberapa senyawa yang mengandung sistein adalah S-etyl sistein dan S-propil sistein, dimana senyawa ini menunjukkan adanya efek antiglikasi dalam mengurangi komplikasi diabetes pada ginjal. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lin and Yin, (2008) suplementasi dengan S-etyl sistein atau S-propil sistein pada hewan coba diabetes dapat mengurangi kadar hemoglobin tergliksasi, albumin tergliksasi, dan produk glikasi lainnya di ginjal serta menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki profil lipid dan mengurangi stres oksidatif.

Metode yang digunakan pada penelitian ini ialah metode enzimatik untuk menguji ada atau tidaknya potensi senyawa antiglikasi. Metode enzimatik yang digunakan pada penelitian ini merupakan metode yang melibatkan penggunaan enzim sebagai katalisator untuk membaca konsentrasi senyawa dalam sampel menggunakan glukometer. Glukometer digunakan untuk mengukur glukosa darah dengan prinsip kerja biosensor. Reaksi enzimatik pada strip tes glukometer mengandung enzim, biasanya glukosa oksidase atau glukosa dehidrogenase yang bereaksi dengan glukosa dalam darah. Biosensor sendiri merupakan perangkat kecil yang menggunakan reaksi biologis atau biokimia untuk mendeteksi analit target. Analit target yang dimaksud terdiri dari biokatalis dan transduser. Biokatalis sendiri bertugas mengenali analit target, yang merupakan senyawa yang ingin diukur atau dideteksi, sedangkan transduser bertugas mengkonversi interaksi antara analit dan biokatalis menjadi sinyal listrik atau sinyal

lainnya yang dapat dianalisis (Murugaiyan *et al.*, 2014). Prinsip metode ini berdasarkan reaksi katalis dengan bantuan enzim glukosa oksidase (GO) dan peran glukosa sebagai substrat yang bereaksi dengan asam amino dan menunjukkan penurunan konsentrasi glukosa (Kustiningsih *et al.*, 2017). Metode enzimatik yang menggunakan glukosa oksidase tidak hanya berfungsi sebagai alat untuk mengukur kadar glukosa tapi juga memiliki peran penting dalam mengendalikan pembentukan AGEs. Dengan menjaga kadar glukosa dalam batas normal, resiko pembentukan AGEs dapat dibatasi sehingga mampu mencegah komplikasi pada pasien diabetes. Ketika sampel darah diterapkan pada strip, enzim akan bereaksi dengan glukosa dalam darah menghasilkan asam glukonat dan elektron. Data yang dihasilkan dari glukometer dalam bentuk konsentrasi glukosa darah dalam satuan mg/dL yang ditampilkan pada layar alat glukometer (Septianingtyas dan Agustini, 2021).

Pembanding yang digunakan pada penelitian ini ialah aminoguanidin. Aminoguanidin adalah senyawa kimia yang memiliki struktur guanidin dengan satu atau lebih kelompok amino. Aminoguanidin menghambat pembentukan AGEs dengan berinteraksi dengan karbonil dari gula terbuka, mengarah pada pembentukan basa Schiff membantu mengurangi konsentrasi glukosa bebas dalam sel, khususnya pada keadaan hiperglikemik. Aminoguanidin bekerja dengan cara mengikat dan mengaktifkan senyawa karbonil reaktif, yang merupakan bagian dari proses glikasi (Chilukuri *et al.*, 2018).

Aminoguanidin berfungsi menghilangkan intermediet karbonil reaktif yang dihasilkan selama reaksi Maillard, yang melibatkan gula dan protein (Hosen *et al.*, 2021). Aminoguanidin membantu dalam mengurangi pembentukan produk glikasi awal, termasuk produk Amadori (Arif *et al.*, 2022). Aminoguanidin berinteraksi dengan karbonil reaktif pada tahap awal

glikasi, bertujuan mencegah transisi dari produk Amadori ke AGEs (Edelstein and Brownlee, 1992).

Pemakaian glukometer pada penelitian ini menggunakan glukometer dengan merek *One Touch* seri *Ultra Plus Flex*, dengan strip merek *One Touch* seri *Ultra Plus Flex* yang menggunakan enzim glukosa oksidase sebagai bahan aktifnya. Pembacaannya dengan menggunakan enzim FAD-GDH (*Flavin Adenin Dinucleotida-Glucose Dependent Dehydrogenase*). Pada penggunaan glukometer perlu disiapkan strip dan kaca objek untuk tempat menaruh sampelnya. Lalu masukkan strip dalam alat glukometer dan alat akan menyala saat strip dimasukkan, tempel kan ujung strip pada kaca objek yang sudah ditaruh sampel dan ditunggu selama 5 detik, hasil akan muncul di layar glukometer.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah metode enzimatik dengan alat glukometer dapat digunakan untuk menguji potensi antiglikasi asam amino sistein?
2. Apakah asam amino sistein memiliki potensi sebagai agen antiglikasi apabila diuji dengan menggunakan glukometer berbasis enzimatik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan metode enzimatik dengan alat glukometer dapat digunakan untuk uji antiglikasi asam amino sistein.
2. Membuktikan asam amino sistein memiliki agen sebagai antiglikasi apabila diuji dengan menggunakan metode enzimatik menggunakan glukometer.

1.4 Hipotesis

1. Metode enzimatik bisa digunakan untuk uji antiglikasi asam amino sistein dengan bantuan alat glukometer yang menampilkan konsentrasi kadar yang di uji.
2. Asam amino sistein memiliki potensi agen antiglikasi, jika diuji menggunakan metode enzimatik.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam uji daya senyawa antiglikasi yang selanjutnya dapat dikembangkan untuk bahan pengobatan diabetes melitus.