

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH POMEGRANATE  
(*Punica granatum L.*) TERHADAP INTERLEUKIN-6  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

**NASKAH PUBLIKASI**



**Disusun oleh:**

**Hanifah Laila Rahmadani**

**1811304004**



**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIYAH  
YOGYAKARTA  
2023**

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH POMEGRANATE  
(*Punica granatum L.*) TERHADAP INTERLEUKIN-6  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

**NASKAH PUBLIKASI**

Diajukan Untuk Melengkapi Sebagai Syarat Mencapai Gelar  
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas 'Aisyiyah  
Yogyakarta



**Disusun Oleh:**

**Hanifah Laila Rahmadani**

**1811304004**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIYAH  
YOGYAKARTA  
2023**

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH POMEGRANATE  
(*Punica granatum L*) TERHADAP INTERLEUKIN-6  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

**NASKAH PUBLIKASI**

**Disusun oleh :  
Hanifah Laila Rahmadani  
1811304004**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Mengikuti Ujian Skripsi  
pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing: Farida Nour Irfani, S.Si., M.Biomed.



# **LITERATURE REVIEW: PENGARUH POMEGRANATE (*Punica granatum L.*) TERHADAP INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2<sup>1</sup>**

Hanifah Laila Rahmadani<sup>2</sup>, Farida Noor Irfani<sup>3</sup>

## **ABSTRAK**

Diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme dengan terjadinya peningkatan kadar gula darah karena pelepasan insulin yang tidak memadai dari sel  $\beta$  di pankreas atau kerja insulin yang tidak memadai. Beberapa dari penderita diabetes melitus tipe 2 ini biasanya tidak terlihat gejalanya selama bertahun-tahun karena gejala yang ditimbulkan berkembang secara perlahan tergantung dari kondisi pasien. Salah satu cara pengobatan diabetes melitus dengan mengkonsumsi Pomegranate (*Punica granatum L.*) yang mengandung zat polifenol yang tinggi. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian pomegranate pada pasien diabetes melitus tipe 2 terhadap kadar Interleukin-6. Metode penelitian menggunakan *literature review* dengan penelusuran menggunakan metode PICO (diabetes melitus tipe 2, pomegranate, Interleukin-6). Hasil penelitian didapat nilai paling tinggi dalam menurunkan kadar Interleukin-6 berupa *Consentrated Pomegranate Juice* (CPJ) dengan penurunan sebesar 33%. Mekanisme dari pomegranate mempengaruhi kondisi diabetes dengan menyerang efek pro-oksidan yang dapat merusak, mengurangi stres oksidatif, dan peroksidasi lipid. Kesimpulan yang didapat adalah penggunaan pomegranate dapat menurunkan kadar Interleukin-6 pada pasien diabetes melitus tipe 2. Kandungan pada pomegranate memiliki efek antioksidatif dan anti-inflamasi dengan cara menekan aktivasi NF-kB, mencegah ekspresi gen pro-inflamasi, memberikan aktivitas terhadap sel  $\beta$  pankreas, dan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas.

Kata Kunci : Pomegranate, Interleukin-6, Diabetes melitus tipe 2

Kepustakaan : 2012-2022

Keterangan :

<sup>1</sup> Judul skripsi

<sup>2</sup> Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>3</sup> Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## A LITERATURE REVIEW: THE EFFECT OF POMEGRANATE ON INTERLEUKIN-6 IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS<sup>1</sup>

Hanifah Laila Rahmadani<sup>2</sup>, Farida Noor Irfani<sup>3</sup>

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder that occurs due to an increase in blood sugar levels due to inadequate insulin release from  $\beta$  cells in the pancreas or insulin that does not work adequately. Some of these type 2 diabetes mellitus sufferers usually don't show symptoms for years because these symptoms develop slowly depending on the patient's condition. One way to treat diabetes mellitus is by consuming Pomegranate (*Punica granatum L.*) which contains high polyphenolic substances. This study aims to determine the effect of giving pomegranate to patients with type 2 diabetes mellitus on Interleukin-6 levels. This study used the literature review method by searching through the PICO method (type 2 diabetes mellitus, pomegranate, Interleukin-6). The results of the study found that Concentrated Pomegranate Juice (CPJ) achieved the highest score in reducing Interleukin-6 levels with a decrease of 33%. The mechanism of pomegranate affects diabetic conditions by attacking the damaging effects of pro-oxidants, reducing oxidative stress, and lipid per-oxidation. In conclusion, the use of pomegranate can reduce Interleukin-6 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. The content in pomegranate has anti-oxidative and anti-inflammatory effects by suppressing NF-kB activation, preventing expression of pro-inflammatory genes, providing activity against pancreatic  $\beta$  cells, and insulin release from pancreatic  $\beta$  cells.

Keywords : Pomegranate, Interleukin-6, Diabetes Mellitus Type 2

References : 2012-2022

---

Explanation:

<sup>1</sup> Title

<sup>2</sup> Student of Medical Laboratory Technology Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>3</sup> Lecturer of Medical Laboratory Technology Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) ialah penyakit kronis yang disebabkan oleh peningkatan kadar nilai gula darah didalam tubuh (hiperglikemia), yang disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh atau pankreas untuk memproduksi atau menggunakan insulin secara efektif. Dalam Atlas IDF 2017, Indonesia menduduki peringkat ke empat dari sepuluh negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak. Penyandang diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2017 memiliki tingkat dengan 16,7 juta penderita pada rentang usia 20 hingga 79 tahun (IDF, 2017). Diperkirakan sekitar 1,6 juta kematian pada tahun 2015 secara langsung disebabkan oleh diabetes. Hampir setengah dari semua kematian akibat gula darah tinggi yang ada terjadi sebelum usia 70 tahun. Data dari WHO mengatakan, diabetes diperkirakan akan menjadi penyebab kematian nomor 7 pada tahun 2030 (WHO, 2017).

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan gangguan metabolisme dengan prognosis yang tinggi jika dibandingkan dengan diabetes tipe lainnya, hal ini disebabkan karena gaya hidup dan pola makan yang tidak sehat pada penderita. DM tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang bermanifestasi sebagai peningkatan kadar gula darah karena pelepasan insulin yang tidak memadai dari sel beta di pankreas atau kerja insulin yang tidak memadai (Nisak, 2018).

Patofisiologi dari diabetes melitus terkait dengan mekanisme inflamasi. Peningkatan sitokin pro-inflamasi inilah yang menyebabkan peradangan. Sel limfosit T melepaskan sitokin pro-inflamasi sebagai pertahanan terhadap infeksi. Diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 umumnya dikenali dengan peningkatan Interleukin (IL) IL-6, IL-8, IL-1, dan TNF- $\alpha$  dalam darah pada pasien DM (Frances, 2013).

Pomegranate (*Punica granatum L.*) merupakan salah satu buah yang digunakan dalam pengobatan herbal diabetes melitus. Pomegranate terbukti mengandung zat polifenol yang tinggi. Konsumsi buah-buahan yang tinggi polifenol, menurut sebuah studi epidemiologi, dapat melindungi terhadap kanker, diabetes melitus, kanker, penyakit saraf, dan radang sendi (Cao dkk., 2019). Kandungan polifenol pomegranate dapat menurunkan ekspresi gen inflamasi dan produksi IL-6. Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang disekresi oleh makrofag dan merupakan mediator kunci dari respon inflamasi. Ini juga dapat digunakan sebagai indikator peradangan (Jayanta, 2012). IL-6 berperan pada respon fase akut. Selain itu, IL-6 juga berperan pada inflamasi kronik, autoimunitas, disfungsi sel endotel, dan fibrogenesis karena berhubungan dengan perkembangan dari inflamasi kronik (Shell dkk., 2016).

Dari penjabaran diatas, tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah pomegranate (*Punica granatum L.*) terhadap kadar

Interleukin-6 pada pasien penderita diabetes melitus tipe 2.

## Metode Penelitian

### Strategi Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan metode studi *literature review*. Penelusuran jurnal penelitian mencakup dua sumber pencarian artikel utama sebagai rujukan pencarian yaitu *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ProQuest* dengan menggunakan metode pencarian artikel PICO, dimana P adalah diabetes melitus tipe 2, I berupa pomegranate, C tidak ada, dan O berupa Interleukin-6.

### Kriteria Pemilihan Artikel

Pemilihan jurnal diperlukan juga kriteria inklusi dan eksklusi dalam upaya guna menyeleksi literatur yang akan digunakan agar data yang diperoleh sesuai dengan tujuan penelitian dan dapat digunakan untuk menjawab rumusan masalah. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi penelitian *literature review* ini adalah sebagai berikut:

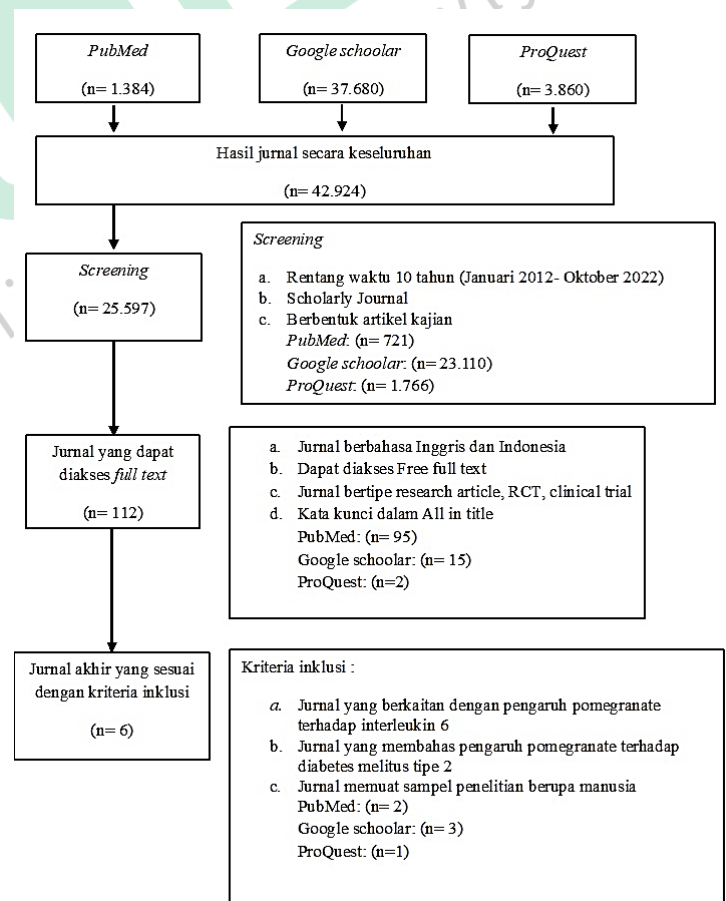
**Kriteria Inklusi:** (1) Jenis jurnal yang digunakan adalah jurnal elektronik, (2) Literatur jurnal berbahasa Inggris dan Indonesia, (3) Jurnal yang digunakan adalah jurnal terbitan 2011-2022, (4) Literatur dapat diakses *full text* dalam format pdf, (5) Data hasil dalam jurnal memuat pengaruh pomegranate terhadap kadar Interleukin-6 pada pasien diabetes melitus tipe 2, (6) Jurnal memuat sampel penelitian berupa manusia.

**Kriteria Eksklusi:** (1) Data hasil dalam jurnal memuat tipe diabetes melitus yang lain, (2) Data hasil

dalam jurnal memuat jenis penyakit selain diabetes melitus, (3) Jurnal literatur terbitan dalam rentang waktu dibawah tahun 2011.

## HASIL

Setelah dilakukan penelusuran jurnal menggunakan database *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ProQuest* menggunakan kata kunci PICO dan penelusuran manual kemudian dilakukan screening judul secara menyeluruh dari database, diperoleh 6 artikel jurnal yang sesuai dengan tujuan *literature review*. Data disajikan dalam Gambar 1 berikut:



Gambar 1. Bagan PRISMA tahapan *literature review*

Table 1. Hasil Ringkasan Jurnal

No	Judul/ Tahun	Penulis/	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Sampel	Hasil Penelitian
1	Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial/ Banafshe, dkk./ 2015.		Mengevaluasi efek pemberian suplementasi ekstrak delima selama 30 hari terhadap biomarker inflamasi, profil metabolisme serum, dan stress oksidatif pada orang dengan obesitas dan overweight	RCT	Primer	42 orang dewasa berusia 30-60 tahun yang memiliki kelebihan berat badan dan obesitas dibagi menjadi 2 kelompok selama 30 hari. 1= pomegranate Ekstrak (PE) 2= placebo (mengandung microcrystalline cellulose murni)	Kelompok 1= penurunan kadar IL-6 setelah mengkonsumsi selama 30 hari dari 10,9 pg/ml menjadi 8,2 pg/ml. Kelompok 2= IL-6 turun dari 11,3 pg/ml menjadi 11,1 pg/ml. Pomegranate Extract sebagai antioksidan dapat mempengaruhi berat badan, glukosa serum, insulin, dan sebagai agen antigen inflamasi, menurunkan biomarker inflamasi.
2	Effects of Concentrated Pomegranate Juice on Subclinical Inflammation and Cardiometabolic Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Quasi-Experimental Study/ Farideh, dkk./ 2016.		Mengetahui pengaruh concentrated pomegranate terhadap faktor resiko metabolik, termasuk inflamasi pada pasien diabetes melitus tipe 2.	Quasi- Experiment al Studies	Primer	31 orang pasien diabetes melitus tipe 2 berusia 25-60 tahun di RS Golestan, Fakultas Ilmu Kedokteran Universitas Ahvaz Jundishapur, Iran	Pemberian Ekstrak Jus Pomegranate menghasilkan penurunan signifikan terhadap IL-6 dari 31,12 pg/ml menjadi 23,30 pg/ml setelah 4 minggu. Penggunaan Ekstrak Jus Pomegranate memiliki manfaat pada penanda peradangan subklinis tertentu, dan meningkatkan konsentrasi antioksidan plasma pada penderita diabetes melitus.



3	Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial/ Golbon, dkk./ 2014.	Mengetahui efek pemberian Jus Pomegranate terhadap penanda inflamasi pada pasien diabetes melitus tipe 2	RCT	Primer	44 pasien diabetes melitus tipe 2 dibagi menjadi 2 kelompok, 1= jus pomegranate (PJ) 250 ml/hari 2= placebo (mengandung 50% glukosa, dan 50% fruktosa	Setelah 12 minggu, Kelompok 1 terdapat penurunan signifikan pada IL-6 dari 10,9 pg/ml ke 7,1 pg/ml. Kelompok 2 juga mengalami penurunan IL-6 dari 12,5 pg/ml menjadi 11,9 pg/ml. Penggunaan Jus Pomegranate memiliki efek anti-inflamasi karena dapat menurunkan kadar IL-6 dan hs-CRP dalam plasma, namun tidak mempengaruhi kadar HOMA-IR.
4	A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus/ Milkica, dkk./ 2022.	Menganalisis kemampuan ekstrak kulit pomegranate dalam mengurangi peradangan dan stres oksidatif pada pasien diabetes melitus tipe 2	RCT	Primer	60 pasien diabetes melitus tipe 2 yang berlebihan berat badan dan dibagi menjadi 2 kelompok. 1= kapsul ekstrak kulit pomegranate (PSE) 250 mg/dua kali sehari, 2= kapsul plasebo 250 mg/2x sehari	Kelompok 1 mengalami penurunan yang signifikan pada IL-6 dari 139.50 $\mu\text{mol/L}$ menjadi 123,50 $\mu\text{mol/L}$ . Mengonsumsi PoPEX dapat menguntungkan status inflamasi dan stres oksidatif pada penderita diabetes melitus.

5	Effect of pomegranate seed oil on the expression of PPAR-c and pro-inflammatory biomarkers in obese type 2 diabetic patients/ Yaser, dkk./ 2019.	Mengevaluasi efek antidiabetes setelah pemberian Pomegranate Seed Oil (PSO) pada ekspresi peroxisome proliferasi-activated receptor-gamma, biomarker pro-inflamasi, dan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas.	RCT	Primer	52 pasien secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, 1= Pomegranate Seed Oil (PSO) 2= Placebo (parafin)	Terjadi penurunan kadar IL-6 pada kelompok 1 dari 5,2 menjadi 4,5 pg/ml, dan kelompok 2 mengalami kenaikan kadar dari 5,1 menjadi 5,4 pg/ml. PSO dapat menurunkan kadar FBS, IL-6, dan TNF- $\alpha$ , dan hs-CRP dalam tubuh.
6	Pomegranate Oil's Potential as an Anti-Obesity Ingredient/ Manuela, dkk./ 2022.	Mengevaluasi pengaruh penggunaan minyak pomegranate memodulasi metabolisme terkait obesitas dan respon imun menggunakan model in vitro.	Eksperimental	Primer	Kultur sel Caco-2	Penggunaan minyak pomegranate menunjukkan penurunan IL-6 signifikan antar 31% dan 25% (pada 10 mg/ml atau 15 mg/ml). Pomegranate Oil berperan dalam pengurangan akumulasi lipid, sehingga dikombinasikan dengan peningkatan adiponektin yang dapat memberi manfaat dalam pengelolaan resistensi insulin.



## PEMBAHASAN

Kadar gula darah yang meningkat pada penderita DM tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin, penyakit dimana hanya sejumlah kecil insulin yang diproduksi oleh sel  $\beta$  di pankreas. Resistensi insulin adalah penurunan kapasitas insulin untuk merangsang glukosa di jaringan perifer dan menekan kemampuan hati untuk memproduksi glukosa. Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga

terakumulasi dalam aliran darah. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel  $\alpha$  pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan asupan glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (Perkeni, 2021).

### 1. Interleukin-6 pada Diabetes Melitus tipe 2

Table 2. Hasil Kadar Interleukin-6

Peneliti	Sampel	Kadar	Kadar IL-6 (Mean $\pm$ SD)		Waktu	Persen Penurunan
			Sebelum	Sesudah		
Manuela, dkk. (2022)	Pomegranate Oil	10 mg/mL 15 mg/mL	tidak disebutkan		2 hari	-
Banafshe, dkk. (2015)	Pomegranate Extract	500 mg	10.9 $\pm$ 4.6	8.2 $\pm$ 2.7	4 minggu	1.65%
Farideh, dkk. (2016)	Consentrated Pomegranate Juice	50 g	31.12 $\pm$ 3.12	23.40 $\pm$ 2.27	4 minggu	33%
Milkica, dkk. (2014)	Pomegranate Peel Extract	250 mg	139.50 $\mu$ mol/L	123.50 $\mu$ mol/L	8 minggu	21%
Yaser, dkk. (2019)	Pomegranate Seed Oil	3 g	5.2 $\pm$ 2.2	4.5 $\pm$ 1.9	8 minggu	0.7%
Golbon, dkk. (2014)	Pomegranate Juice	250 ml	10.9 $\pm$ 4.4	7.1 $\pm$ 5.6	12 minggu	30%

Penelitian Banafshe, dkk. (2016) yang memiliki tujuan dalam menentukan efek suplementasi oral dari pomegranate ekstrak sebanyak 500 mg (dengan komposisi buah utuh ditambah 40% ellagic acid). Pada penelitian tersebut dalam kurun waktu 30 hari, didapatkan hasil bahwa pemberian pomegranate ekstrak tersebut dapat menurunkan secara signifikan kadar IL-6 dari  $10.9 \pm 4.6$  menjadi  $8.2 \pm 2.7$  dibandingkan dengan kelompok placebo yang semula  $11.3 \pm 3.7$  menjadi  $11.1 \pm 3.9$ .

Farideh, dkk. (2016) dalam penelitiannya menginvestigasi efek pemberian ekstrak jus pomegranate pada faktor resiko metabolik, termasuk dengan biomarker inflamasinya, pasien diminta mengkonsumsi ekstrak jus pomegranate selama 4 minggu dengan dosis 50 g perhari, kemudian diperiksa dan didapatkan hasil bahwa pemberian tersebut dapat menurunkan kadar serum IL-6 dari  $31.12 \pm 3.12$  menjadi  $23.40 \pm 2.27$ . Kadar polifenol total pada jus ini sebesar 6,3 mg/100 g. Hal ini sejalan dengan penelitian Golbon, dkk. (2014) yang menyebutkan bahwa pemberian jus pomegranate selama 12 minggu dapat menurunkan nilai kadar IL-6 dari  $10.9 \pm 4.4$  ke  $7.1 \pm 5.6$ . Komposisi yang ada pada jus pomegranate ini memiliki kandungan polifenol total sebesar 1946 mg/L. Jus pomegranate mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti asam fenolik, flavanoid, antioksidan kuat sehingga pomegranate disebut sebagai sumber yang baik dari vitamin antioksidannya (Kruger, 2012).

Milkica, dkk. (2014) yang disebutkan pada penelitiannya dalam menganalisis potensi dari penggunaan ekstrak kulit pomegranate dengan memberikannya kepada 60 pasien diabetes melitus tipe 2 yang dibagi 2 kelompok *Pomegranate Peel Extract* (PoPEX) sebanyak 250 mg sebanyak 2 kali dalam sehari. Setelah menunggu selama 8 minggu pasien tersebut diperiksa dan didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak kulit pomegranate dapat menurunkan kadar IL-6. Penelitian lain yang dilakukan pada tikus jantan albino wistar yang telah diinduksi diabetes melitus juga mengatakan bahwa pemberian ekstrak kulit buah pomegranate dapat mengurangi konsentrasi glukosa darah puasa dan insulin yang lebih tinggi, juga efek peroksidasi anti lipid (Pamar dan Kar, 2008).

Yaser, dkk. (2019) melaporkan hasil bahwa pemberian *Pomegranate Seed Oil* (PSO) 3 g selama 8 minggu menunjukkan hasil terjadinya penurunan serum IL-6 dan TNF- $\alpha$  secara signifikan pada kelompok PSO. Hal ini sejalan dengan penelitian Yuan, dkk. (2009) yang mengatakan pemberian suplementasi PSO sebanyak 3 g dalam waktu 28 hari secara signifikan mampu menurunkan kadar IL-6. IL-6 dan TNF- $\alpha$  termasuk sitokin pro-inflamasi karena memiliki peran yang penting pada inflamasi kronik. (Margetic, 2012). *Pomegranate seed oil* juga dapat mengurangi akumulasi dari lemak di hati. Kemampuan kerja minyak pomegranate dikaitkan dengan kemampuan asam lemak omega-3 dalam meningkatkan

oksidasi  $\beta$  asam lemak hati melalui aktivitas PPAR- $\alpha$  (Ipsen dkk, 2018).

Dari penjabaran yang telah dilakukan diatas, sampel pomegranate yang paling tinggi dalam menurunkan kadar Interleukin-6 berupa menggunakan sampel *Consentrated Pomegranate Juice* (CPJ) dari penelitian Farideh, dkk. (2016) dengan penurunan Interleukin-6 sebesar 33% setelah mengkonsumsi CPJ yang memiliki kandungan polifenol total sebesar 6,3 mg/100 g. Sifat antioksidan dan anti inflamasi buah pomegranate, terutama terkait komponen polifenolnya telah dikonfirmasi dalam beberapa studi eksperimental dan uji coba pada manusia. Polifenol tersebut menunjukkan aktifitas produksi yang kuat terhadap *Reactive Oxygen Species* (ROS). Aktivitas anti-inflamasi polifenol dijelaskan dalam beberapa mekanisme, termasuk penghambatan *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-kB), pelemahan stress oksidatif, dan pengurangan sitokin pro inflamasi (Vitale dkk., 2017). Hal inilah yang menyebabkan polifenol pada buah pomegranate dapat menurunkan ekspresi jalur sinyal NF-kB dan IL-6.

## **2. Mekanisme Pomegranate pada Interleukin-6**

Pomegranate sering kali digunakan pada berbagai kondisi medis dikarenakan dijadikan alternatif obat untuk hiperglikemia pada saat pengobatan Unani yang dilakukan di India, Timur Tengah, dan di Persia pada abad pertengahan dijadikan sebagai minuman suci hingga obat (Hamoud, dkk., 2013).

Banafshe, dkk. (2016) mengatakan pada penelitiannya

bahwa hubungan yang terjadi antara perubahan kadar IL-6 dan CRP dengan perubahan berat badan, menunjukkan bahwa penurunan berat badan tersebut berkontribusi pada penurunan peradangan sistemik pada kelompok yang diintervensi.

Penelitian Farideh, dkk. (2014) yang menggunakan sampel jus pomegranate, mekanisme dari sifat anti inflamasi tersebut tidak jelas. Jus pomegranate diindikasikan dapat menghambat enzim yang terkait dengan peradangan, misalnya reseptor aktif proliferasi peroksisom (PPARs), NF-kB, dan NSAID actibated gene-1 (NAG-1), yang mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi melalui penghambatan MAP kinase (Yoon dan Baek, 2005). Hal ini sejalan dengan penelitian Golbon, dkk. (2014), dimana penggunaan senyawa antioksidan yang ada dalam jus pomegranate seperti tanin terhidrolisis, anthocyanin, dan turunan asam ellagic yang berfungsi sebagai antioksidan. Beberapa mekanisme juga disarankan untuk sifat anti inflamasi jus pomegranate, selain yang sudah disebutkan diatas terdapat juga sebagai pengikat radikal bebas, atau produksi urat yang distimulasi oleh fruktosa dan makanan yang kaya akan flavanoid (SchmiJ dan Dirsch, 2009).

Milkica, dkk. (2021) menyebutkan mengkonsumsi PoPEX dapat menghambat konversi asam arakidonat menjadi eikosanoid pro-inflamasi yang memungkinkan terjadinya mekanisme anti-inflamasi. Sedangkan pada Yaser, dkk. (2019) yang menggunakan *Pomegranate Seed Oil* (PSO) memberikan efek anti-inflamasi melalui mekanisme

berbeda. PSO bekerja sebagai ligan alami PPAR- $\alpha$  (Harzallah dkk, 2016) menghambat aktivitas faktor transkripsi responsif peradangan NF- $\kappa$ B dengan menstabilkan reseptor nuklir corepressor 1 protein (NCoR) yang mengikat NF- $\kappa$ B.

Salah satu mekanisme yang tampaknya penting dimana pomegranate mempengaruhi kondisi diabetes adalah dengan memusuh efek pro-oksidan yang dapat merusak, mengurangi stres oksidatif, dan peroksidasi lipid. Kondisi diabetes terbukti secara langsung memfasilitasi produksi ROS dan membentuk keadaan stres oksidatif. Telah ditunjukkan bahwa reaksi glikasi, yang lebih mudah terjadi dalam kondisi hiperglikemik, menghasilkan ROS. Reaksi ini terjadi di berbagai jaringan, termasuk pankreas. Oleh karena itu, ekstrak pomegranate yang memiliki aktivitas antioksidan kuat dapat mencegah (setidaknya sebagian) perkembangan diabetes melitus tipe 2 dengan menetralkan ROS yang dihasilkan (Tzulker dkk, 2007).

Kandungan yang ada pada pomegranate berupa polifenol dan flavanoid yang memiliki kadar tinggi dapat menurunkan kadar Interleukin-6. polifenol dalam pomegranate memiliki fungsi dalam penurunan respon glikemik postrandial sehingga sering digunakan sebagai alternatif obat diabetes melitus tipe 2. Sedangkan flavanoid memiliki manfaat terhadap diabetes melitus, diantaranya memberikan aktivitas terhadap sel  $\beta$  pankreas dan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas, mempengaruhi transduksi dan meningkatkan pemanfaatan dari glukosa juga sinyal

reseptor insulin, meningkatkan tingkat glukokinase, menghambat  $\alpha$ -glukosidase dalam mengurangi penyerapan glukosa usus (Fajar, 2020).

### **Simpulan**

Berdasarkan hasil pembahasan serta analisis yang dilakukan pada penelitian *literature review* disimpulkan sebagai berikut:

1. Penggunaan pomegranate yang dikonsumsi pasien diabetes melitus tipe 2 dapat menurunkan kadar Interleukin-6.
2. Kandungan polifenol dan flavanoid pada pomegranate memiliki efek antioksidatif dan anti-inflamasi dengan cara menekan aktivasi NF- $\kappa$ B, mencegah ekspresi gen pro-inflamasi, dan memberikan aktivitas terhadap sel  $\beta$  pankreas dan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas.

### **Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai berbagai macam kandungan pada pomegranate terhadap Interleukin-6 pada penyakit lain.

### **Daftar Pustaka**

- Abdullah, F. F. (2020). *Hubungan Penyakit Diabetes dan Struktur Flavanoid Sebagai Sumber Senyawa Yang Potensial*. (Online) Retrieved from FMIPA UNIGA: <https://fmipa.uniga.ac.id/read/2020/06/hubungan-penyakit-diabetes-dan-struktur-flavanoid-sebagai-sumber-senyawa-yang-potensial.html>
- Cao, Y., Chen, J., Ren, G., Zhang, Y., Tan, X., Yang, L. (2019). Punicalagin Prevents Inflammation in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages by Inhibiting

- FoxO3a/Autophagy Signaling Pathway. *Nutrients*. 11(11), 2794.
- Frances D.E., Ingaramo P.I., Ronco M.T., Carnovale C.E. (2013). Diabetes, an inflammatory process: Oxidative Stress and TNF-alpha involved in hepatic complication. *J. Biomedical Science and Engineering*. 6: 645-653.
- Grabež, M., Škrbić, R., Stojiljković, M. P., Vučić, V., Grujić, V. R., Jakovljević, V., Vasiljević, N. (2022). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 23(2), 57. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2302057>.
- Hamoud, S., Hayek, T., Volkova, N. (2014). Pomegranate extract (POMx) decreases the atherogenicity of serum and of human monocyte-derived macrophages (HMDM) in simvastatin-treated hypercholesterolemic patients: a double-blinded, placebo-controlled, randomized, prospective pilot study. *Atherosclerosis*, 232(1), 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.037>
- Hosseini, B., Saedisomeolia, A., Wood, L. G., & Yaseri, M. (2015). Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *J. Complementary Therapies in Clinical Practice*.
- International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas Eight Edition 2017*. United Kingdom: International Diabetes Federation.
- Ipsen, D.H.; Lykkesfeldt, J.; Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell. Mol. Life Sci*.
- Jayanta, M. N., Peter, K. A., Joe, D., Maria, W. R., Muredach R., Vallabh, S. O., Vaidyanathaputra, B. S., Nicolas, G. J., Matthias, G., Brian, P. G., Harold, F. I., Jhon, K. W., Marshall, J. M., Dominic R. S., CRIC, I. S. (2012). Association Between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CRIC.
- Krueger DA. (2012). Composition of pomegranate juice. *J AOAC Int*.
- Nisak, Rhoudhotun. (2018). Efektifitas Pendidikan Kesehatan terhadap Glycemic Control pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 : Systematic Review. *Jurnal Cakra Medika* vol 5.
- Parmar HS, Kar A. (2008). Medicinal values of fruit peels from Citrus sinensis, Punica granatum, and Musa paradisiaca with respect to alterations in tissue lipid

- peroxidation and serum concentration of glucose, insulin, and thyroid hormones. *J Med Food*.
- Perkeni. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia.
- SchmiĴ C.A., Dirsch V.M. (2009). Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. *Nitric Oxide*.
- Shell, W.E., Pavlik, S., Roth, B., Silver, M., Breitstein, M.L., May, L., Silver, D. (2016). Reduction in pain and inflammation associated with chronic low back pain with the use of the medical food theramine. *American Journal of Therapeutics*.
- Shishehbor, F., Shahi, M. M., Zarei, M., Saki, A., Zakerkish, M., Shirani, F., & Zare, M. (2016). Effects of Concentrated Pomegranate Juice on Subclinical Inflammation and Cardiometabolic Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Quasi Experimental Study. *J. Endocrinol Metab.*
- Sohrab, G., Nasrollahzadeh, J., Zand, H., Amiri, Z., Tohidi, M., & Kimiagar, M. (2014). Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Res Med Sci*.
- Tzulker R., Glazer I., Bar-Ilan I., Holland D., Aviram M., Amir R. (2007). Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *J Agric Food Chem*.
- Vitale M., Vaccaro O., Masulli M. (2017). Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA. IT study. *Clinical Nutrition*.
- World Health Organization. (2017). Diabetes. Media Centre. Diunduh dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- Yoon, J.H., Baek, S.J. (2005). Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties. *Yonsei Med J*.
- Yuan, G.F., Wahlqvist, M.L., Yuan, J.Q., Wang, Q.M. and Li, D. (2009). Effect of punicic acid naturally occurring in food on lipid peroxidation in healthy young humans. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, Vol. 89 No. 13.