



**STUDI PUSTAKA SISTEMATIS:
PENGARUH DELIMA TERHADAP *SUPEROXIDE DISMUTASE* DAN
MALONDIALDEHYDE DALAM KONDISI STRES OKSIDATIF**

Dewi Intan Putri Dwiyanti¹, Fifin Pradina Duhitatrissari¹, Doti Wahyuningsih^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Malang, JL. MT. Haryono 193, Malang, Jawa Timur, Indonesia

*dotiwahyuningsih@unisma.ac.id

Abstract: Oxidative stress is a condition when there is an imbalance between the amount of free radical and antioxidant. Pomegranate (*Punica Granatum L.*) was reported as scavenger for free radical, so it could reduce oxidative stress. the aim of this systematic literature review is proving the research result about pomegranate's efficacy in resolving oxidative stress by checking the SOD and MDA level. oxidative stress condition in this literature study includes intoxicity of certain disease, diabetes mellitus, neurodegenerative disease, and pollutant. Extract types that will be studied are skin, fruit, flower, leaf, seed, and juice of pomegranate. *Systematic Literature Review*. Data was collected from *PubMed Central*, *PubMed*, and *Google Scholar* according to the *pomegranate* or *Punica granatum*, oxidative stress, SOD, and MDA as keywords. The screening process results 100 relevant articles, and 17 of them were qualified for the inclusion criteria chosen to be reviewed. The peel, seed, flower, leaf, and juice of pomegranate extract could increase SOD level and decrease MDA. So pomegranate extract could increase the SOD level and decrease the MDA level.

Keywords: *Pomegranate, Stress Oxidative, SOD and MDA*

Abstrak: Stres Oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan. Delima (*Punica Granatum L.*) dilaporkan berperan sebagai *scavenger* bagi radikal bebas, sehingga dapat mengurangi stres oksidatif. Tujuan dari penelitian studi pustaka sistematis ini adalah untuk membuktikan hasil riset tentang kegunaan buah delima dalam mengatasi stres oksidatif dengan memeriksa kadar SOD dan MDA. Kondisi stres oksidatif dalam studi literature ini meliputi intoksisikasi karena penggunaan obat tertentu, diabetes militus, penyakit neurodegenerative dan polutan. Jenis ekstrak yang akan dipelajari adalah ekstark kulit, buah, bunga, daun, biji dan jus buah delima. *Systematic Literature Review*. Data penelitian dikumpulkan dari *PubMed Central*, *PubMed*, dan *Google Scholar* berdasarkan kata kunci *pomegranate*, stres oksidatif, SOD, dan MDA. Proses *screening* menghasilkan 100 artikel yang relevan. Yang memenuhi kriteria inklusi untuk ditelaah berjumlah 17 artikel. Ekstrak kulit, biji, bunga, daun, serta jus buah delima mampu menaikkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA. Jadi ekstrak dari delima mampu menaikkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA

Kata kunci: Delima, stres oksidatif, SOD dan MDA

PENDAHULUAN

Stres oksidatif yang disebabkan oleh ROS terutama *malondialdehyde* (MDA) akan menimbulkan suatu penyakit, karena MDA dapat menyebabkan ikatan silang dalam lemak, protein dan asam nukleat yang bisa mengganggu fungsi fisiologis tubuh. Beberapa bukti menunjukkan bahwa stres oksidatif berperan dalam perkembangan beberapa penyakit seperti kanker, diabetes, gangguan metabolisme, aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler (Pizzino dkk, 2017). Selain itu stres oksidatif juga berhubungan dengan penyakit *neurodegenerative* seperti *Alzheimer's Disease* (Phaniendra and Babu, 2015). Selain berhubungan dengan penyakit, stres oksidatif juga dihasilkan oleh toksisitas obat dan merupakan efek penyerta dari berbagai terapi seperti terapi kanker, obat anti inflamasi non steroid (NSAID), agen antiretroviral, antipsikotik, dan *analgesic*, obat-obat tersebut diantaranya seperti *doxorubicin*, *methotrexate*, *gentamicin*, dan *Cisplatin* (Deavall dkk, 2012). Sehingga kondisi stres oksidatif memperburuk patologi yang sudah ada. Stres oksidatif juga bisa disebabkan oleh paparan polutan seperti *Trichloroacetic Acid*, *Carbon Tetrachloride* dan *Cadmium Chloride*.

Stres Oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan antara produksi antioksidan dalam tubuh seperti SOD dan MDA (Lepetsos and Papavassiliou, 2016). *Malondialdehyde* (MDA) adalah produk akhir dari peroksidasi lipid yang disebabkan oleh ROS, dimana MDA dapat menyebabkan reaksi adesi dengan protein dan asam nukleat, dan dapat dianggap sebagai manifestasi utama dari stres oksidatif (Tsikas, 2017). Salah satu pemungut utama ROS adalah superoksida dismutase (SOD) yang merupakan salah satu antioksidan enzimatis intraseluler (endogen) yang paling kuat yang akan mengkatalisis konversi anion superoksida menjadi dioksigen dan hidrogen peroksida (Kurutas, 2016).

Dalam sebuah penelitian telah menunjukkan khasiat delima sebagai *scavenging* terhadap radikal bebas. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa delima dapat mengurangi stres oksidatif pada makrofag dan juga peroksidasi lipid (Shi dkk, 2016). Berbagai olahan delima seperti jus delima, ekstrak kulit delima, ekstrak biji minyak delima, ekstrak bunga delima, ekstrak daun bunga delima, *infusion* bunga delima, makanan diet 4% delima, dianggap sebagai makanan fungsional karena setiap bagian buah delima mengandung senyawa penting seperti polifenol, flavonoid, tannin, alkaloid dan asam askorbat yang dianggap memiliki efek *medical* antioksidan (Danesi, 2017).

Untuk mengatasi stres oksidatif pada berbagai kelainan, kemampuan buah delima akan dipelajari melalui *systematic literature review* pada artikel yang menggunakan metode *in vivo* pada hewan coba. Tujuan dari penelitian *systematic literature review* adalah untuk membuktikan hasil riset tentang kegunaan buah delima dalam mengatasi stres oksidatif dengan memeriksa kadar SOD dan MDA.

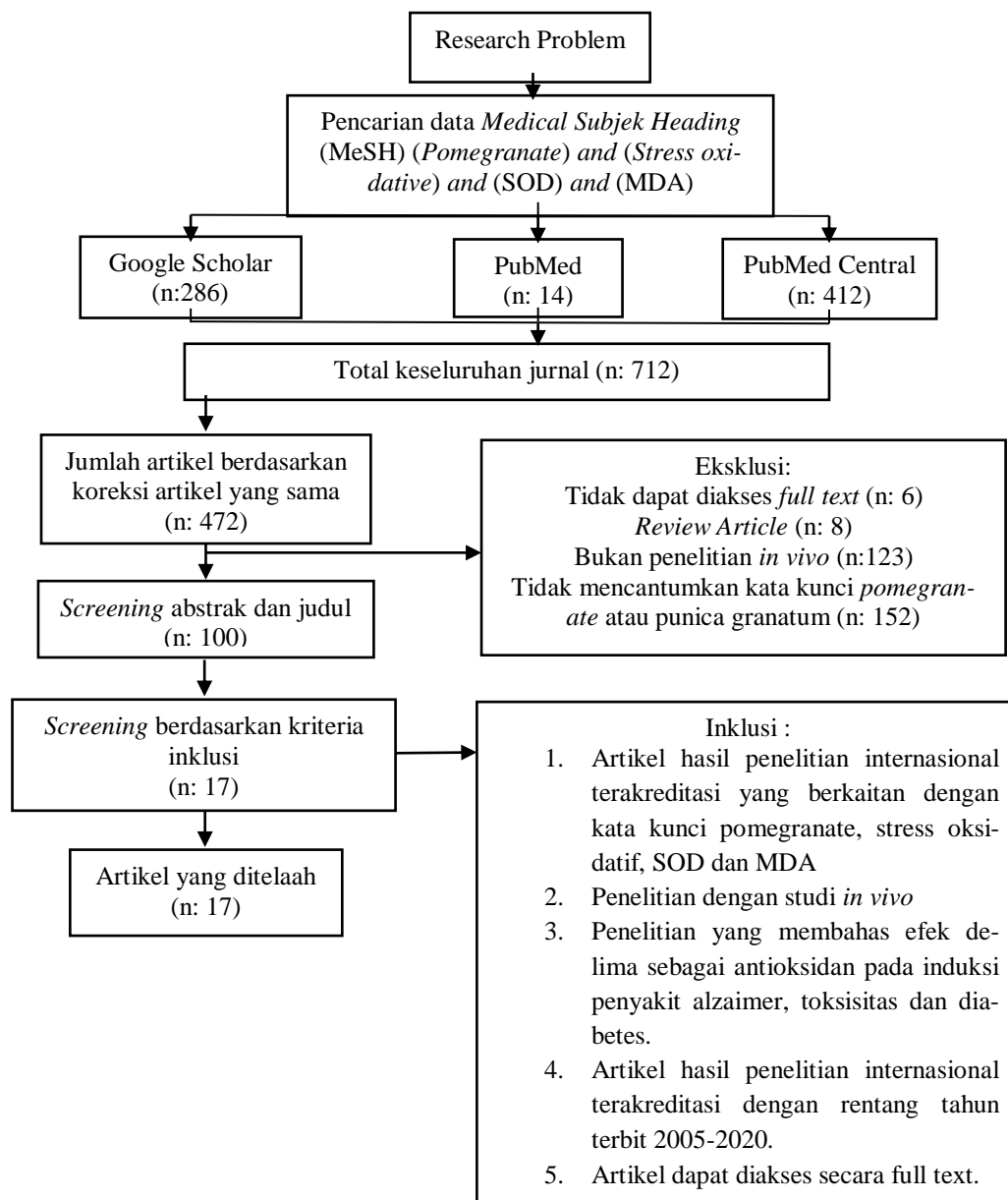
METODE

PENCARIAN DATA

Peneliti menggunakan mesin pencarian GOOGLE dan situs penyedia jurnal internasional seperti PubMed Central, PubMed dan Google Scholar, pencarian data dilakukan menggunakan keyword yang sesuai yaitu *Stress Oxidative Pomegranate*, *superoxide dismutase*, *malondialdehyde*, sehingga mampu mewakili *research problem* yang ingin diteliti yaitu efek delima (*pomegranate*) terhadap kadar *superoxide dismutase* dan *malondialdehyde* dalam kondisi stres oksidatif, diikuti dengan penggunaan *Medical Subject Heading* (MeSH) sebagai berikut "*Pomegranate*) and (*Stress oxidative*) and (SOD) and (MDA)". Kemudian data yang di dapatkan akan di *screening* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Dalam penelitian ini kriteria inklusi yang ditetapkan sebagai berikut: (1) Jurnal terakreditasi internasional yang membahas efek delima (*pomegranate*) terhadap kadar *superoxide dismutase* dan *malondialdehyde* dalam kondisi stress oksidatif. (2) Jurnal terakreditasi internasional yang membahas efek delima (*pomegranate*) terhadap kadar *superoxide dismutase* dan *malondialdehyde* dalam kondisi stres oksidatif pada penyakit diabetes, alzaimer, intoksikasi obat dan polutan. (3) Jurnal yang melakukan penelitian secara *in vivo*. (4) Jurnal dengan tahun terbit antara rentan waktu 2005-2020. (5) Jurnal dapat diakses dengan *full text*. Sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan pada penelitian ini sebagai berikut: (1) Jurnal internasional yang tidak membahas efek delima (*pomegranate*) terhadap kadar *superoxide dismutase* dan *malondialdehyde* dalam kondisi stress oksidatif. (2) Jurnal yang tidak melakukan penelitian *in vivo*. (3) Jurnal dengan tahun terbit dibawah tahun 2005. (4) Jurnal yang tidak dapat diakses dengan *full text*.



Gambar 1. Alur penelitian

EKSTRAKSI DATA

Ekstraksi data dapat dilakukan jika semua data yang diperoleh telah memenuhi syarat dan sudah di klasifikasikan. Kemudian data yang didapatkan telah di uji validitas artikelnya melalui situs <https://www.scimagojr.com/>. Data artikel hasil penelitian yang diekstraksi meliputi jenis tikus yang digunakan, penyakit yang dicetus, agen penginduksi, intervensi pada tikus, dan hasil intervensi.

HASIL

Penelitian ini merupakan penelitian *systematic literature review*, dimana penelitian ini menggunakan artikel berstandar internasional sebagai subjek penelitiannya. Pada penelitian *systematic literature review* ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (PRISMA) flow diagram* atau diagram alir PRISMA. Artikel penelitian yang akan dijadikan subjek pada penelitian ini dicari menggunakan keyword yang sudah ditetapkan, yaitu *pomegranate*, SOD dan MDA, pencarian dilakukan pada database artikel seperti *NCBI*, *Google Scholar* dan *PubMed*, didapatkan total 712 total artikel, kemudian jumlah artikel dikoreksi kembali menjadi 472 karena ada artikel yang sama dari ketiga database tersebut. Selanjutnya, artikel-artikel yang didapat di *screening* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah dilakukan *screening* didapatkan 17 artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi.

Selanjutnya 17 artikel penelitian tersebut yang akan direview pada penelitian ini, sesuai dengan diagram alur penelitian pada Gambar 1. Hasil ekstraksi karakteristik artikel hasil penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dirangkum pada Tabel 1, Tabel 2, Tabel 3, Tabel 4, Tabel 5 dan dikelompokkan berdasarkan penyakit akibat dari stres oksidatif dan pencetusnya. Tabel 6 berisi tentang rangkuman bagaimana cara ekstraksi delima pada setiap artikel yang di telaah.

Tabel 1 Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus Model Toksisitas Obat pemicu Stres Oksidatif

Model Penyakit	Hewan Coba	Disease Induction	Perlakuan	Sampel yang diperiksa	Efek Terhadap SOD dan MDA	Referensi
Stres Oksidatif	Tikus Wistar	<i>Methotrexate (MTX)-induced oxidative stress 10 mg/kg (intramuscular)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ekstrak kulit delima diberikan secara oral dengan dosis 500mg/kg selama 18 hari Ekstrak biji delima diberikan secara oral dengan dosis 500mg/kg selama 18 hari Ekstrak kulit delima diberikan secara oral dengan dosis 500mg/kg selama 18 hari lalu hari ke-10 disuntikkan MTX 10mg/kg selama 3 hari Ekstrak biji delima diberikan secara oral dengan dosis 500mg/kg selama 18 hari lalu hari ke-10 disuntikkan MTX 10mg/kg secara IM selama 3 hari 	<i>Blood serum sample</i>	↑SOD dan ↑MDA secara signifikan pada keempat perlakuan ($p < 0,05$), ($p < 0,01$)	(Doostan dkk, 2017)
Nephrotoxicity	<i>rats</i>	<i>Gentamicin induced nephrotoxicity</i>	Ekstrak delima diberikan dengan dosis 50mg/kg secara peroral selama 12 hari, pada hari ke-6 sampai ke-12 di induksi dengan gentamicin dosis 100mg/kg.	<i>Blood serum sample</i>	↓MDA ($p = 0,52$) dan ↑SOD ($p = 0,47$)	(Al-kuraishy dkk, 2019)
Cardiac Toxicity	<i>Male Wistar Rats</i>	Doxorubicin induced	Tikus diinjeksi dengan doxorubicin dengan dosis 10mg/kg secara i.v lalu diberi <i>Whole Fruit Extract of Pomegranate (WFEP)</i> dengan dosis 5mL/kg secara oral setiap hari selama 18 hari	<i>Supernatant</i> dari jaringan hati yang telah dihomogenasi	↓MDA dan ↑SOD (tidak signifikan)	(Fard dkk, 2011)
Kidney Injury	<i>Wistar Albino Rats</i>	<i>Ameliorate Cisplatin-induced</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tiga kelompok tikus masing-masing diberikan ekstrak kulit delima dengan dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB secara oral selama 10 hari, pada hari ke-7 tikus di injeksi dengan cisplatin dengan dosis 8 mg/kgBB secara <i>intraperitoneal</i> Tikus diberikan ekstrak kulit delima dengan dosis 200 mg/kgBB secara p.o setiap hari selama 10 hari. 	<i>Blood serum sample</i>	↓MDA ($p < 0.0001$) dan ↑SOD terutama pada dosis 200 mg/kgBB ($p < 0.0001$)	(Karwasra dkk, 2016)

Tabel 2 Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus Model Diabetes pemicu Stres Oksidatif

Model Penyakit	Hewan Coba	Disease Induction	Perlakuan	Pengambilan sampel	Efek Terhadap SOD dan MDA	Referensi
Diabetic	<i>Male Sprague – Dawley rats</i>	<i>Streptozotocin-Induced</i>	Setiap tikus di injeksi dengan <i>Streptozotocin</i> dengan dosis 60mg/kg secara <i>intraperitoneal</i> , kemudian tikus diberikan <i>treatment</i> yang berbeda-beda, dibagi menjadi 3 kelompok: <ul style="list-style-type: none"> • Diberikan 1 ml jus delima selama 21 hari • Diberikan 100 mg ekstrak biji delima selama 21 hari • Diberikan 1 ml jus delima + 100 mg ekstrak biji delima selama 21 hari 	Plasma darah	↓MDA (p<0.05) dan ↑SOD (p<0.05)	(Aboonabi dkk, 2014)
Diabetic	<i>Male Sprague – Dawley rats</i>	<i>Streptozotocin induced</i>	Grup diabetic yang di ineksi dengan <i>streptozotocin</i> dengan dosis 70mg/kg secara <i>intraperitoneal</i> , lalu diberi jus delima dengan dosis 100µL/hari selama 10 minggu	Jaringan retina	↓MDA (p<0.001) dan ↑SOD (p=0.938)	(Tugcu dkk, 2017)
Diabetic	<i>Male Wistar Rats</i>	<i>Streptozotocin induced</i>	Dua kelompok tikus di injeksi dengan <i>streptozotocin</i> single dose (65mg/kg) secara <i>intraperitoneal</i> , tiga hari setelah diinjeksi masing-masing kelompok tikus diberi minyak biji delima dengan dosis berbeda 0,4 dan 0,8ml/kgBB secara oral selama 3 minggu	Homogenasi jaringan ginjal dan jantung yang	↓MDA (secara signifikan) dan ↑SOD (p=0.938)	(Mollazadeh dkk, 2017)

Tabel 3 Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus yang diinduksi Pemaparan Polutan

Model Penyakit	Hewan Co-ba	Desease Induction	Perlakuan	Pengambilan sampel	Efek Terhadap SOD dan MDA	Referensi
Hepatic Injury	Mice	Carbon tetrachloride (CCl ₄)- induced hepatic injury	Tiga kelompok tikus diberikan <i>punicalgin</i> dengan dosis yang berbeda, masing-masing 20mg/kg, 40mg/kg, 80mg/kg selama 4 minggu kemudian diinjeksi 0,07% CCl ₄ 0,1ml/100g BB	Serum darah	↓MDA dan ↑SOD	(Luo dkk, 2019)
Hepatoprotective-Role	Rats (Sprague - Dawley albino)	Trichloroacetic Acid (TCA) Exposure	Diberikan Infuse water bunga delima (25g bunga direbus dalam 1 L air) lalu ditambahkan TCA dengan dosis 0,2%, keduanya diberikan secara oral selama 52 hari.	Jaringan hati yang di homogenasi	↓MDA (secara signifikan) dan ↑SOD (tetapi tidak terlalu signifikan)	(Celik, Temur and Isik, 2009)
Oxidative stress and testes injury	Wistar Albino Male Rats	Carbon tetrachloride (CCL ₄) induced	Pemberian Jus Delima pada tikus selama 10 minggu. Pemberian Jus Delima 2 minggu sebelum diinjeksi dengan 2ml/kg CCL ₄ secara <i>intraperitoneal</i> lalu pemberian Jus Delima di lanjutkan bersamaan dengan pemberian CCl ₄ , injeksi CCL ₄ dilakukan satu minggu sekali selama 10 minggu	Homogenasi dari jaringan testes	↓MDA (secara signifikan) dan ↑SOD (secara signifikan)	(Al-olayan dkk, 2014)
Liver Fibrosis	Male Wistar Rats	Carbon Tetrachloride (CCL ₄) induced	Tikus diinjeksi secara subkutan dengan CCL ₄ 1mL diberikan seminggu dua kali selama 4 minggu dan juga diberikan ekstrak kulit delima (ekstrak ethanol 50%) dengan dosis 150mg/kgBB setiap hari selama empat minggu Tikus diinjeksi secara subkutan dengan CCL ₄ 1mL diberikan seminggu dua kali selama 4 minggu dan juga diberikan ekstrak biji delima (ekstrak ethanol 50%) dengan dosis 100mg/kgBB setiap hari selama empat minggu	Serum darah	↓MDA (secara signifikan) dan ↑SOD (secara signifikan)	(Wei dkk, 2015)
Hepatoprotective of Stress Oxidative	Wistar Albino Rats	Carbon Tetrachloride induced	Tikus diberikan jus delima dengan rata-rata pemberian 6,5 ml setiap harinya, diberikan selama 10 minggu Tikus diberikan jus delima dengan dosis 6,5 ml lalu dua minggu setelahnya di injeksi dengan CCl ₄ dengan dosis 2ml/kg BB seminggu sekali selama 10 minggu	Sampel darah yang diambil dari <i>retro-orbital plexus</i> .	↓MDA dan ↑SOD	(Yehia, 2015)
Liver injury / hepatotoxic	Tikus wistar albino	Cadmium Chloride induced liver injury	Dua kelompok tikus diberikan ekstrak bunga delima (ekstrak 70% methanol) dengan dosis 200mg/kg kemudian diberikan cadmium dengan dosis berbeda, masing-masing 15mg/kg dan 30mg/kg cadmium secara peroral	Serum darah	↓MDA dan ↑SOD	(Deniz and Geyikoglu, 2019)

Tabel 4 Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus Model *Alzheimer's* pemicu Stres Oksidatif

Model Penyakit	Hewan Coba	Disease Induction	Perlakuan	Pengambilan sampel	Efek Terhadap SOD dan MDA	Referensi
Alzheimer's	Tikus wistar albino	<i>High Fructosa Diet (HFD) induced obesity rats</i>	<ul style="list-style-type: none"> HFD+ minyak biji delima 2ml/kg peroral selama 12 minggu HFD+ jus delima 250mg/kg peroral selama 12 minggu HFD+ ekstrak kulit delima 250mg/kg peroral selama 12 minggu HFD+ ekstrak daun 250mg/kg peroral selama 12 minggu 	Plasma darah	↓ MDA(p<0.05) pada keempat perlakuan, ↑SOD (p<0.05)	(Amri dkk, 2017)
<i>Neurodegenerative</i>	<i>Male mice</i>	<i>Amyloid-β peptide</i>	Tikus di infuskan dengan <i>Amyloid-β peptide</i> dengan dosis 0.51 nmol, selama 28 hari, lalu diberikan ekstrak kulit delima dengan dosis 800mg/kg/hari.	Homogenasi jaringan hati	↓MDA secara signifikan (p<0.05) dan ↑SOD (tidak secara signifikan)	(Morzelle dkk, 2016)
<i>Alzheimer's Disease</i>	<i>Transgenic Female mice</i>	<i>Transgenic- Alzheimer's Disease</i>	Tikus diberi makan dengan diet buah delima 4% selama 15 bulan	Homogenasi jaringan otak	↓MDA dan ↑SOD secara signifikan (p<0.05)	(Subash dkk, 2014)

Tabel 5 Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus Model Hepatitis pemicu Stres Oksidatif

Model Penyakit	Hewan Coba	Disease Induction	Perlakuan	Pengambilan sampel	Efek Terhadap SOD dan MDA	Referensi
Hepatotoksisitas	<i>Male Sprague-Dawley rats</i>	<i>D-Galactosamine (D-GaIN)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Diberi jus delima dengan dosis 20 ml/kg secara peroral selama 14 hari Diberi jus delima dengan dosis 20 ml/kg secara peroral selama 14 hari lalu di injeksi dengan D-GaIN 300mg/kg 	Supernatan dari homogenasi jaringan hati.	↓MDA (p<0,001) dan ↑SOD (p<0.05)	(Amal dkk, 2012)

Tabel 6. Cara ekstraksi delima masing-masing artikel

Bagian Delima yang digunakan	Perlakuan	Refrensi
Kulit	Kulit delima dikeringkan dalam oven dengan suhu 40 ⁰ C, lalu diblender untuk dijadikan bubuk. Kemudian di ekstraksi dalam Metanol (1:10 b/v). kemudian methanol diuapkan menggunakan <i>rotary vacuum evaporator</i> pada suhu 40 ⁰ C.	(Doostan dkk, 2017)
Biji	500g biji delima dikeringkan dalam oven dengan suhu 40 ⁰ C, lalu diblender untuk dijadikan bubuk. Kemudian di ekstraksi dalam Metanol (1:10 b/v). kemudian methanol diuapkan menggunakan <i>rotary vacuum evaporator</i> pada suhu 40 ⁰ C.	
Kulit	3kg kulit delima dikeringkan dengan udara kemudian digiling untuk dijadikan bubuk. Setelah itu diekstraksi dengan etanol 50%, kemudian ekstrak disaring dan diuapkan dalam vakum	(Wei dkk, 2015)
Biji	2kg kulit delima dikeringkan dengan udara kemudian digiling untuk dijadikan bubuk. Setelah itu diekstraksi dengan etanol 50%, kemudian ekstrak disaring dan diuapkan dalam vakum	
Kulit	Ekstraksi methanol dan air (1:1) kulit delima	(Karwasra dkk, 2016)
Kulit	Ekstraksi methanol kulit delima	
Minyak Biji	Ekstraksi 200ml hexane biji delima	
Daun	Ekstraksi methanol daun delima	(Amri dkk, 2017)
Whole fruit	Di jus	
Kulit	Ekstraksi Hydroalcoholic kulit delima	(Morzelle dkk, 2016)
Biji	Dikeringkan dan dijadikan powder	
Kulit	Di jus	Aboonabi
arils	Di jus	
Bunga Delima	Ekstraksi methanol 70% bunga delimaA	(Deniz and Geyikoglu, 2019)
Whole Fruit	Dijus	(Amal dkk, 2012)
Whole Fruit	Di jus	(Al-olayan dkk, 2014)
Whole Fruit	Di jus	(Yehia, 2015)
Whole Fruit	Di jus	(Tugcu dkk, 2017)
Whole Fruit	Water Extraction	(Fard dkk, 2011)
Senyawa murni puni-calagin	Beli	(Luo dkk, 2019)

PEMBAHASAN

Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus induksi Toksisitas Obat pemicu Stres Oksidatif

Toksisitas *methotrexate* pada penelitian Doostan dkk, 2017 dapat menyebabkan terbentuknya stres oksidatif. *Methotrexate* biasanya digunakan sebagai obat kanker atau autoimun. *Methotrexate* dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif dengan cara mempengaruhi keseimbangan pro-oksidan dan antioksidan sehingga dapat mengurangi kadar glutathione (GSH) yang mengakibatkan pengurangan efektivitas sistem pertahanan enzim antioksidan seperti SOD. Pemberian ekstrak biji dan kulit delima pada penelitian Doostan dkk, 2017 mampu meningkatkan kadar SOD karena adanya aktivitas antioksidan yang ada dalam kandungan ekstrak kulit dan biji delima berperan sebagai *scavenger* spesies reaktif yang dapat memodulasi enzim antioksidan dan stabilitas oksidatif. Pada penelitian Doostan dkk, (2017) pemberian ekstrak kulit dan biji delima menunjukkan hasil peningkatan pada MDA. Hal ini disebabkan oleh karena kandungan dari ekstrak biji delima selain mengandung polifenol juga mengandung *unsaturated faty acid*, dimana MDA merupakan produksi dari peroksidasi lipid (PUFA) itu sendiri. Meskipun pemberian ekstrak methanol biji delima mampu meningkatkan MDA, dimana waktu paruh MDA lebih lama daripada ROS, akan tetapi ekstrak methanol kulit dan biji delima menunjukkan efek protektifnya terhadap SOD serum dalam keadaan stres oksidatif yang di induksi oleh *methotrexate* karena adanya aktivitas antioksidan yang cukup, mengandung total fenolik dan juga total flavanoid yang sudah di analisis pada penelitian Doostan dkk, (2017). Aktivitas polifenol juga dapat menghambat oksidasi, mengeliminasi radikal bebas sehingga terhindar dari radikal bebas dan menurunkan faktor resiko penyakit kardiovaskular (Gouda dkk, 2016).

Toksisitas Gentamisin pada penelitian (Al-kuraishy dkk, 2019) dan toksisitas Cisplatin pada penelitian Karwasra dkk, 2016 sama-sama menyebabkan nefrotoksisitas yang dipicu karena terbentuknya radikal bebas. Produksi radikal bebas yang berlebihan akan menghabiskan penyimpanan intraseluler enzim antioksidan atau menipisnya potensi antioksidan tubulus ginjal. Pemberian ekstrak delima pada penelitian Al-kuraishy dkk, 2019 dan ekstrak kulit delima pada penelitian Karwasra dkk, 2016 mampu menurunkan pembentukan radika bebas pada ginjal dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (GSH dan SOD) di jaringan ginjal sehingga dapat memperkuat aktivitas antioksidan dan dapat menekan kerusakan ginjal. Efek nefroprotektif yang dimiliki oleh delima dikarenakan adanya kandungan asam galat, punicalin dan asam ellagic yang mampu menghancurkan radikal bebas.

Toksisitas Doxorubicin pada penelitian Fard dkk, 2011 dapat menginduksi produksi stres oksidatif pada jaringan miokard, sehingga bisa mengakibatkan kardiomiopati dan gagal jantung kongestif. Pemberian *Whole Fruit Extract of Pomegranate* (WFEP) ternyata mampu meningkatkan kadar SOD dan MDA, hal tersebut dikarenakan WFEP memiliki kemampuan untuk memerangi stres oksidatif karena mengandung senyawa polifenol dalam jumlah besar. Selain itu, pada penelitian Fard dkk, 2011 juga telah mengamati bahwa komponen utama dari WFEP adalah asam ellagic yang memiliki efek antioksidan yang kuat dan memiliki efek kardioprotektif yang telah dibuktikan melalui pengamatan histopatologi miokard pada penelitian Fard dkk, 2011. Hal ini juga didukung penelitian sebelumnya oleh Panichayupakaranant dkk (2010) bahwa asam ellagic yang terkandung pada ekstrak kulit delima menunjukkan aktivitas antioksidan dengan uji pembersihan radikal *1,1-difenil-2-pikrilhidrazil* (DPPH).

Efek Ekstrak Delima pada Tikus Model Diabetes Militus terhadap Kadar SOD dan MDA

Pada penelitian Aboonabi dkk, 2014, Tugcu dkk, 2017, Mollazadeh dkk, 2017 menggunakan penginduksi *Streptozotocin* (STZ) untuk mencetuskan timbulnya diabetes militus. Diabetes muncul dari penghancuran sel karena efek toksik dari STZ. STZ dapat menyebabkan pembentukan radikal oleh sistem xanthine oksidase sel pancreas, dan merangsang generasi H₂O₂. Hal itu menyebabkan fragmentasi DNA dan nekrosis *pancreatic -cell islets* (Aboonabi dkk, 2014). Radikal bebas terlibat dalam patogenesis diabetes dan perkembangan komplikasi diabetes (Sanders, Rauscher and Iii, 2001).

Pada penelitian Aboonabi dkk, 2014 diberikan ekstrak biji delima dan jus delima, sedangkan pada penelitian Mollazadeh dkk, 2017 diberikan ekstrak minyak biji delima, hasil penelitian dari keduanya menunjukkan kadar SOD meningkat dan kadar MDA yang menurun setelah diberikan ekstrak maupun jus delima, hal tersebut dikarenakan delima memiliki kemampuan untuk memperbaiki stres oksidatif dan mampu mengurangi peroksidasi lipid bersamaan dengan peningkatan status enzimatis antioksidan. Ekstrak maupun jus delima juga mampu melindungi jaringan hati pada tikus diabetes dan melindungi sel dari cedera peroksidasi melalui sifat antioksidannya yang telah dibuktikan melalui pengamatan histopatologi jaringan dalam penelitian Aboonabi dkk, 2014. Selain itu minyak biji delima yang mengandung asam linolenat terkonjugasi (CLNAs) memiliki sifat antioksidan yang dapat memperbaiki keseimbangan oksidan dan antioksidan (Mollazadeh dkk, 2017).

Peningkatan stres oksidatif dan penurunan kapasitas antioksidan juga telah dibuktikan di retina tikus diabetes seperti pada penelitian Tugcu dkk, 2017. Pemberian jus delima mampu meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA dikarenakan senyawa fenolik dalam jus delima mampu menghambat oksidasi lipid dan radikal bebas, hal ini didukung penelitian sebelumnya oleh (Sohrab dkk, 2015) Sohrab dkk yang telah melaporkan bahwa konsumsi jus delima mampu menurunkan peroksidasi lipid pada orang dewasa dengan diabetes tipe 2 dan dapat menunda onset komplikasi diabetes yang berhubungan dengan stres oksidatif.

Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus yang diinduksi Pemaparan Polutan

Penelitian Luo dkk, 2019, Al-olayan dkk, 2014, Wei dkk, 2015, Yehia, 2015 menggunakan polutan *Carbon Tetrachloride induced* (CCL₄). CCL₄ beracun bagi manusia maupun hewan, karena metabolisme CCL₄ terjadi terutama pada sel-sel hati. CCL₄ dimetabolisme oleh sitokrom P450 mikrosomal hati menjadi radikal bebas triklorometil. Triklorometil dapat bereaksi dengan gugus sulfhidril (*glutathione* dan tiol protein) dan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD). Kelebihan produksi radikal bebas triklorometil memulai peroksidasi lipid membran yang pada akhirnya menyebabkan berbagai perubahan patologis seperti hepatotoksik, liver fibrosis dan injuri testis. Pemberian senyawa *punicalagin* pada penelitian Luo dkk, 2019 mampu memberikan efek antioksidan untuk melindungi sel-sel hati dari stres oksidatif, karena *punicalagin* dapat menipiskan cedera jaringan karena induksi CCL₄ (Yan dkk, 2016), sehingga mampu menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD. Pemberian jus delima pada penelitian Al-olayan dkk, 2014 dan Yehia, 2015 juga menunjukkan adanya aktivitas antioksidan sehingga mampu meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA. Jus delima memiliki kapasitas antioksidan dikarenakan mengandung senyawa polifenol seperti *ellagitanin*, tanin terkondensasi dan *anthicyanin*. Kandungan *flavanoid* dalam jus delima mampu merusak OH dan O₂ untuk berikatan dengan ion logam dan memberikan efek sinergis dengan metabolit antioksidan serta mencegah peluruhan enzim antioksidan, sehingga dapat memperbaiki efek toksisitas yang diinduksi CCL₄ pada testis serta dapat meningkatkan proses regenerasi (Al-olayan dkk, 2014). Selain itu, jus delima juga mampu meningkatkan aktivitas *glutathione S-Transferase* (GST) hati dan

mempertahankan GSH sehingga dapat muncul aksi koordinasi antioksidan seluler guna mendetoksifikasi radikal bebas (Yehia, 2015). Pemberian ekstrak kulit dan biji delima pada penelitian Wei dkk, 2015 juga efektif dalam menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD serta mencegah terjadinya fibrosis hati, hal ini disebabkan oleh efek antioksidan yang diperankan oleh senyawa fenolik dan asam linolenat yang terkandung dalam delima. Aktivitas antioksidan pada fenolik dan asam linolenat dikenal karena sifat redoksnya yang bertindak sebagai pereduksi dan pendonor hidrogen pada radikal bebas (Wei dkk, 2015)

Pada penelitian Celik dkk, (2009) induksi *Trichloroacetic Acid* (TCA) dapat meningkatkan spesies oksigen reaktif yang disebabkan oleh kondisi stres tikus akibat toksisitas dari TCA. Kondisi stress hewan yang diakibatkan oleh toksisitas TCA menyebabkan permeabilitas membrane plasma dan nekrosis seluler yang mengakibatkan cedera oksidatif. (Celik dkk, 2009). Pemberian *Infuse* bunga delima yang mengandung *flavonoid* yang memiliki sifat antioksidan dan pangklat logam yang kuat sehingga dapat melindungi sel dan jaringan terhadap radikal bebas. Pada penelitian ini telah terbukti sifat antioksidan *infuse* bunga delima yang bisa menurunkan konsentrasi MDA dan meningkatkan SOD (Celik dkk, 2009).

Penelitian (Deniz and Geyikoglu, 2019) menggunakan penginduksi *Cadmium Chloride* (Cd). *Cadmium Chloride* adalah polutan lingkungan yang sangat beracun yang terakumulasi di tanah pertanian terutama karena sumber antropogenik seperti pertambangan, limbah industri dan penerapan pupuk fosfor. Toksisitas Cd mengakibatkan kerusakan jaringan. Meskipun cadmium bukan logam reaktif redoks, toksisitasnya sebagian besar didasarkan pada induksi stres oksidatif. Cadmium (Cd) dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional pada membran sel hepatosit dan maningkatkan permeabilitas membran yang mengarah ke kebocoran enzim sitoplasma ke dalam darah (Deniz and Geyikoglu, 2019). Pemberian Ekstrak bunga delima dapat secara efektif menghilangkan radikal bebas dalam sel hati dan dapat meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh seperti SOD dan juga mampu mengurangi tingkat MDA karena mengandung sejumlah besar polifenol dan memiliki efek antioksidan kuat dan efek hepatoprotektif, sehingga dapat mengurangi kerusakan histopatologis (Deniz and Geyikoglu, 2019).

Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus Model *Alzheimer's* pemicu Stres Oksidatif

Penelitian Amri dkk, (2017) menggunakan penginduksi *High fat high fructose diet* (HFD). *High fat high fructose diet* (HFD) dapat memicu terjadinya obesitas. Obesitas secara luas dikenal sebagai faktor resiko dari penyakit *neurodegenerative* seperti *Alzheimer Disease*. Penurunan kognitif berkorelasi dengan degenrasi sistem kolinergik yang disebabkan oleh aktivitas *kolinesterase* (Amri dkk, 2017). HFD dapat menginduksi peningkatan aktivitas AchE. Peningkatan AchE di otak memicu defisit memori serta stress oksidatif yang dimediasi oleh Ca^{2+} influx yang disebabkan oleh *Amyloid beta peptide* (Amri dkk, 2017). Pada penelitian Amri dkk, (2017) pemberian jus buah delima, ekstrak kulit delima maupun ekstrak daun delima mampu melemahkan stress oksidatif otak dengan menurunkan level MDA dan meningkatkan level SOD. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak delima memiliki sifat antioksidan dari senyawa bioaktif seperti *flavonoid* yang mampu membilas radikal bebas dan penghambatan LPO serta peningkatan status antioksidan dan senyawa *punicalagin* dapat meningkatkan aktivitas $Na^+ / K^+ ATPase$ yang menggerakkan pompa ion untuk mempertahankan depolarisasi neuron dan dengan demikian integritas neuron terjaga, hal ini membuat delima memiliki aktivitas *antikolinesterase* dan *neuroprotective* (Amri dkk, 2017).

Penyakit *Alzheimer* ditandai dengan terbentuknya akumulasi plak protein *amyloid*, sehingga induksi dari *Amyloid-B peptide* yang dilakukan pada penelitian (Morzelle dkk, 2016) dan (Subash dkk, 2014) dapat memicu timbulnya *Alzheimer*. *Amyloid-B peptide* dapat bereaksi dengan ion logam transisi, dan menghasilkan H_2O_2 melalui katrolis yang dimediasi

oleh logam transisi dan akhirnya menghasilkan radikal OH⁻ yang beracun dan menyebabkan peroksidasi lipid. (Morzelle dkk, 2016).

Asupan ekstrak kulit delima dapat berkontribusi pada pelindung saraf sebagai antioksidan dan dengan demikian menstabilkan atau memulihkan cedera yang disebabkan oleh stress oksidatif. Efek antioksidan ini disebabkan oleh tingginya kandungan senyawa fenolik dalam ekstrak. Hal ini disebabkan kandungan antioksidan dalam ekstrak kulit yang mampu mendorong penyerapan radikal hidroksil, sehingga pada penelitian ini ekstrak kulit delima mampu menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD tetapi tidak signifikan, karena pada awalnya kadar SOD setelah diinduksi *Amyloid-B peptide* tidak mengalami penurunan (Morzelle dkk, 2016). Sedangkan pada penelitian Subash dkk 2014 melaporkan bahwa diet 4% dari ekstrak delima mengurangi kerusakan oksidatif korteks dan *hippocampus* dengan penurunan lipoperoksidasi dan karbonilasi protein dan pemulihan tingkat enzim antioksidan seperti SOD dan penghambatan aktivitas AChE. Sifat antioksidan dari delima telah dibuktikan dengan baik, yang meliputi pembersihan radikal bebas dan penghambatan LPO dan MDA serta peningkatan status antioksidan seperti SOD (Subash dkk, 2014).

Efek Ekstrak Delima terhadap Kadar SOD dan MDA pada Tikus Model Hepatitis pemicu Stres Oksidatif.

Penelitian Amal dkk, 2012 menggunakan penginduksi *D-Galactosamine* (D-GaIN). Kerusakan hati yang disebabkan oleh DGaIN / LPS disertai dengan penghambatan signifikan inti DNA hati, RNA dan protein. Endotoksin bakteri seperti LPS adalah agen yang menyebabkan stimulasi imunologis sel kupffer. Aktivasi sel kupffer berkontribusi pada cedera hati dengan melepaskan agen sitotoksik, sitokin inflamasi dan ROS, hal ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel hati dan komponen seluler seperti membrane sel, lipid, protein dan DNA (Amal dkk, 2012). Dalam penelitian ini Amal dkk, (2012), pra perawatan oral dengan jus delima secara efektif melindungi hati dari toksisitas D-GaIN / LPS dengan mengurangi proses oksidasi yang dibuktikan dengan mengurangi MDA hati bersama-sama dengan meningkatkan aktivitas serum CAT dan SOD. Bersamaan dengan itu mencegah peningkatan enzim hati yang menunjukkan perlindungan membran sel dari serangan radikal bebas. Jus delima yang diberikan secara oral memberikan efek pencegahan terhadap perkembangan cedera hati yang diinduksi oleh D-GaIN / LPS melalui tindakan antioksidan tidak langsung untuk mempertahankan sistem pertahanan antioksidan, selain tindakan antioksidan yang dapat menghancurkan ROS dan untuk menghambat peroksidasi lipid. Hepatoprotektif pada jus delima dapat dikaitkan dengan adanya komponen bioaktif yang berbeda terutama polifenol, *ellagitanin*, tannin terkondensasi dan *anthocyanin* yang memiliki sifat antioksidan (Amal dkk, 2012).

KESIMPULAN

Ekstrak buah, daun, kulit, biji, *infusion* bunga, dan jus buah delima (*Punica Granatum L.*) serta senyawa punicalagin pada delima memiliki aktivitas antioksidan yang diperankan oleh senyawa polifenol dan turunannya yang terkandung dalam buah delima. Sehingga dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD pada penyakit yang disebabkan oleh stress oksidatif.

Aktivitas antioksidan yang kuat oleh karena kandungan polifenol, *ellagitanin*, tannin terkondensasi, *anthocyanin*, asam galat, *punicallin*, dan asam ellagic pada delima ternyata dapat memberikan efek *protective* suatu organ dalam keadaan suatu penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif, seperti efek *neuroprotective*, *nefroprotective* dan *hepatoprotective*.

DAFTAR RUJUKAN

- Aboonabi, A., Rahmat, A. and Othman, F. (2014) 'Antioxidant effect of pomegranate against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats', *Toxicology Reports*. Elsevier Ireland Ltd, 1, pp. 915–922. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.10.022.
- Al-kuraishy, H. M., Al-gareeb, A. I. and Al-naimi, M. S. (2019) 'Pomegranate protects renal proximal tubules during gentamicin induced-nephrotoxicity in rats', pp. 35–40.
- Al-olayan, E. M. *dkk* (2014) 'Protective effects of pomegranate (*Punica granatum*) juice on testes against carbon tetrachloride intoxication in rats', 14(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/1472-6882-14-164.
- Amal, A. Fyiad; Monira, A. Abd El-Kader and Abeer, H. A. E.-H. (2012) 'Modulatory Effects of Pomegranate Juice on Nucleic Acids Alterations and Oxidative Stress in Experimentally Hepatitis Rats', 9(3), pp. 676–682.
- Amri, Z. *dkk* (2017) 'Effect of pomegranate extracts on brain antioxidant markers and cholinesterase activity in high fat-high fructose diet induced obesity in rat model'. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, pp. 1–9. doi: 10.1186/s12906-017-1842-9.
- Celik, I., Temur, A. and Isik, I. (2009) 'Hepatoprotective role and antioxidant capacity of pomegranate (*Punica granatum*) flowers infusion against trichloroacetic acid-exposed in rats', *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 47(1), pp. 145–149. doi: 10.1016/j.fct.2008.10.020.
- Danesi, F. (2017) 'Could Pomegranate Juice Help in the Control of Inflammatory Diseases ?' doi: 10.3390/nu9090958.
- Deavall, D. G. *dkk* (2012) 'Drug-Induced Oxidative Stress and Toxicity', 2012. doi: 10.1155/2012/645460.
- Deniz, G. Y. and Geyikoglu, F. (2019) 'Extract of the *Punica granatum* Flowers Attenuates Progression of Hepatotoxicity against Cadmium Chloride-Induced Liver Injury in Rats', pp. 143–150.
- Doostan, F. *dkk* (2017) 'Effects of Pomegranate (*Punica Granatum* L .) Seed and Peel Methanolic Extracts on Oxidative Stress and Lipid Profile Changes Induced by Methotrexate in Rats', *Tabriz University of Medical Sciences*, 7(2), pp. 269–274. doi: 10.15171/apb.2017.032.
- Fard, M. H. *dkk* (2011) 'Cardioprotective effect of whole fruit extract of pomegranate on doxorubicin-induced toxicity in rat Cardioprotective effect of whole fruit extract of pomegranate on doxorubicin-induced toxicity in rat', 0209. doi: 10.3109/13880209.2010.517758.
- Gouda, M. *dkk* (2016) 'Three week dietary intervention using apricots , pomegranate juice or / and fermented sour sobya and impact on biomarkers of antioxidative activity , oxidative stress and erythrocytic glutathione transferase activity among adults', *Nutrition Journal*. Nutrition Journal, pp. 1–10. doi: 10.1186/s12937-016-0173-x.
- Karwasra, R. *dkk* (2016) 'Function'. Royal Society of Chemistry. doi: 10.1039/c6fo00188b.
- Kurutas, E. B. (2016) 'The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative / nitrosative stress : current state', *Nutrition Journal*. Nutrition Journal, pp. 1–22. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
- Lepetsos, P. and Papavassiliou, A. G. (2016) 'Biochimica et Biophysica Acta ROS / oxidative stress signaling in osteoarthritis', *BBA - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V., 1862(4), pp. 576–591. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.01.003.
- Luo, J. *dkk* (2019) 'Punicalagin Reversed the Hepatic Injury of Tetrachloromethane by Antioxidation and Enhancement of Autophagy', 22(12), pp. 1271–1279. doi:

- 10.1089/jmf.2019.4411.
- Mollazadeh, H. *dkk* (2017) 'Original Research Article Effects of pomegranate seed oil on oxidant/antioxidant balance in heart and kidney homogenates and mitochondria of diabetic rats and high glucose-treated H9c2 cell line', 7(4), pp. 317–333.
- Morzelle, M. C. *dkk* (2016) 'Neuroprotective Effects of Pomegranate Peel Extract after Chronic Infusion with Amyloid- β Peptide in Mice', pp. 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0166123.
- Phaniendra, A. and Babu, D. (2015) 'Free Radicals : Properties , Sources , Targets , and Their Implication in Various Diseases', 30(1), pp. 11–26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.
- Pizzino, G. *dkk* (2017) 'Review Article Oxidative Stress : Harms and Benefits for Human Health'. Hindawi, 2017. doi: 10.1155/2017/8416763.
- Sanders, R. A., Rauscher, F. M. and Iii, J. B. W. (2001) 'Effects of Quercetin on Antioxidant Defense in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats', 15(3), pp. 143–149.
- Shi, M. *dkk* (2016) 'Meta-analysis of the association between vitiligo and the level of superoxide dismutase or malondialdehyde', (October 2015), pp. 1–9. doi: 10.1111/ced.12950.
- Sohrab, G. *dkk* (2015) 'Food & Nutrition Research', 6628(May 2017). doi: 10.3402/fnr.v59.28551.
- Subash, S. *dkk* (2014) 'Pomegranate from Oman Alleviates the Brain Oxidative Damage in Transgenic Mouse Model of Alzheimer ' s Disease', *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. Elsevier Masson SAS, 4(4), pp. 232–238. doi: 10.4103/2225-4110.139107.
- Tsikias, D. (2017) 'Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples : Analytical and biological challenges', *Analytical Biochemistry*. Elsevier Inc, 524, pp. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.
- Tugcu, B. *dkk* (2017) 'Protective effect of pomegranate juice on retinal oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats'. doi: 10.18240/ijo.2017.11.05.
- Wei, X. *dkk* (2015) 'Protective effects of extracts from Pomegranate peels and seeds on liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats'. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, pp. 1–9. doi: 10.1186/s12906-015-0916-9.
- Yan, C. *dkk* (2016) 'Punicalagin attenuates palmitate-induced lipotoxicity in HepG2 cells by activating the Keap1-Nrf2 antioxidant defense system', pp. 1139–1149. doi: 10.1002/mnfr.201500490.
- Yehia, H. M. (2015) 'Hepatoprotective Role of the Pomegranate (Punica Granatum) Juice on Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Stress in Rats Kingdom of Saudi Arabia 2 Chair Vaccines for Infectious Di ...', (January 2013).