

**PERAN VITAMIN C, VITAMIN E, DAN
TUMBUHAN SEBAGAI ANTIOKSIDAN
UNTUK MENGURANGI PENYAKIT
DIABETES MELLITUS**

Feftin Hendriyani
(Jurusan Kebidanan,
Poltekkes Kemenkes Surabaya)
Elsa Safira Prameswari
(Jurusan Kebidanan,
Poltekkes Kemenkes Surabaya)
Agung Suharto
(Jurusan Kebidanan,
Poltekkes Kemenkes Surabaya)
e-mail: feftinherman@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit dengan komponen stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan yang ditandai oleh ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam tubuh. Munculnya stres oksidatif pada DM terjadi melalui suatu mekanisme, yakni glikasi nonenzimatis pada protein, jalur poliol sorbitol (aldosa reduktase), dan autooksidasi glukosa. Banyak jenis tanaman mengandung senyawa aktif yang dapat menghambat hidrolisis karbohidrat dan penyerapan glukosa, regenerasi sel β sehingga dapat meningkatkan pelepasan insulin, menghambat reduktase aldose dan kontrol tingkat glukosa. Senyawa antioksidan sintetis dan alami dari berbagai tanaman bisamengontrol kadar glukosa dan menghambat komplikasi diabetes. Senyawa aktif polifenolik pada tanaman memiliki antioksidan dan aktivitas hipoglikemik. Untuk mengurangi jumlah penderita DM tipe 1 dan tipe 2 maka perlu mengubah gaya hidup, antara lain dengan mengkonsumsi cukup sayuran dan buah-buahan sebagai sumber antioksidan. Antioksidan eksogen atau sintetis tersebut dapat berupa vitamin C, vitamin E, dan glutathion.

Kata kunci:

Antioksidan, Diabetes Mellitus tipe 1, Diabetes Mellitus tipe 2

PENDAHULUAN

Berdasarkan laporan dari World Organization Health (WHO) bahwa Diabetes Mellitus (DM) termasuk salah satu pembunuh terbesar di Asia Tenggara dan Pasific Barat. Menurut data WHO jumlah penderita Diabetes di Indonesia menempati urutan ke-6 didunia setelah India, China, Rusia, Jepang dan Brazil yaitu pada tahun 1995 terdapat lima juta penderita diabetes dan diperkirakan terjadi peningkatan sebanyak 230.000 pasien pertahun, sehingga mencapai 12 juta orang pada 2005. Peningkatan itu terutama disebabkan oleh pertumbuhan populasi, peningkatan orang usia lanjut, urbanisasi, pola makan dan gaya hidup yang tidak sehat. (WHO, 2002). DM adalah sindroma yang ditandai oleh gula darah yang tinggi (hiperglikemia) menahun karena gangguan produksi, sekresi insulin atau resistensi insulin. Diabetes mellitus adalah suatu kondisi dimana ada terlalu banyak glukosa (sejenis gula) di dalam darah. Seiring waktu, kadar glukosa darah tinggi dapat merusak organ tubuh. Kemungkinan komplikasi termasuk kerusakan besar (makrovaskuler) dan kecil (mikrovaskuler) pembuluh darah. Diabetes mellitus dapat menyebabkan komplikasi termasuk kerusakan pembuluh darah besar dan kecil, yang dapat menyebabkan serangan jantung, stroke dan masalah dengan ginjal, mata, gusi, kaki dan saraf (Purnomo S, 2000).

Komplikasi menahun DM terutama didasari oleh kelainan vaskuler (mikroangiopati) dan pembuluh darah besar (makroangiopati).

Manifestasi mikroangiopati terutama pada retinopati diabetik yang dapat mengakibatkan kebutaan, pada ginjal terjadi nefropati diabetik akhirnya dapat mengakibatkan gagal ginjal.

Makroangiopati dapat bermanifestasi di tungkai bawah yang dapat mempermudah terjadinya ganggren diabetik yang mungkin memerlukan amputasi. Makroangiopati dapat bermanifestasi di pembuluh darah menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK).

DM dapat dibedakan atas DM tipe 1 (DM-1) atau insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) dan DM tipe 2 (DM-2) atau noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Pada DM-1 kerusakan pankreas

berat, produksi insulin tidak ada atau minimal, sehingga mutlak memerlukan insulin dari luar tubuh. Maka DM-1 disebut juga DM tergantung insulin, DM-1 dapat timbul pada umur muda (anak-anak, remaja). Pada DM-2 terjadi kekurangan insulin, tetapi tidak seberat pada DM-1. Pada DM-2 selain kekurangan insulin, juga disertai resistensi insulin yaitu adanya insulin tidak bisa mengatur kadar gula darah untuk keperluan tubuh secara optimal, sehingga ikut berperan terhadap meningkatnya kadar gula darah. DM-2 biasanya muncul setelah umur 30-40 tahun, bahkan timbul pada umur 50 atau 60 tahun. (Kariadi, 2001).

METODE STUDI

Metode yang diterapkan dalam studi ini adalah literature review, menggunakan berbagai sumber referensi yang relevan.

HASIL STUDI DAN PEMBAHASAN

Glikasi Non-Enzimatis dan Glikooksidasi

Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan dengan protein demikian juga glukosa setelah berikatan dengan protein (*glycated protein*) dapat teroksidasi menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan AGEs (*advanced glycation end-products*). Oleh karena itu, ROS disebut *fixatives of glycation*. Akumulasi AGEs pada protein lebih lanjut diikuti dengan browning, peningkatan fluorescence dan cross-linking. Proses pembentukan AGEs merupakan proses irreversible yang berlangsung lama dan dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Selain glukosa, semua jenis gula pereduksi juga mampu menyelenggarakan reaksi glikasi pada bermacam protein. Selain protein, target kerusakan lain adalah lipid-amino seperti fosfatidiletanolamin, dan DNA. Reaksi pengikatan aldehid pada protein dikenal sebagai reaksi glikasi. Reaksi ini memiliki kemaknaan patologis yang besar. Berbagai contoh reaksi glikasi protein antara lain hemoglobin glikosilat, albumin, dan kristal lensa mata. Reaksi secara nonenzimatis glukosa darah dengan protein di dalam tubuh akan berlanjut sebagai reaksi browning dan oksidasi. Reaksi tersebut selanjutnya dapat

menyebabkan akumulasi modifikasi kimia protein jaringan. Pada binatang dengan diabetes, proses glikasi dapat teramati secara luas pada berbagai organ dan jaringan termasuk ginjal, hati, otak, paru, dan saraf (Halliwell, 1999).

AGEs merupakan salah satu produk sebagai penanda modifikasi protein sebagai akibat reaksi gula pereduksi terhadap asam amino. Akumulasi AGEs di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas sehingga mampu berperan dalam peningkatan stres oksidatif, serta terkait dengan patogenesis komplikasi diabetes mirip pada penuaan yang normatif. Pada diabetes, akumulasi AGEs secara umum mempercepat terjadinya aterosklerosis, nefropati, neuropati, retinopati, serta katarak. Pengikatan AGEs terhadap reseptor makrofag spesifik (RAGE) mengakibatkan sintesis sitokin dan faktor pertumbuhan serta peningkatan stres oksidatif.

Glycated protein dan AGEs modified protein dapat mengakibatkan stres oksidatif, keduanya dapat melepaskan O_2^- , H_2O_2 , secara langsung dan dapat mengaktifkan fagosit. Berbagai sel seperti makrofag, monosit dan endotel mampu mengenal AGEs melalui *cell-surface receptor* (RAGE = *receptor for AGE*). Dalam keadaan normal RAGE menyebabkan makrofag mampu mengenali dan menelan sel-sel yang mengalami glikosilasi (*AGEs-modified erythro-cytes*).

Mekanisme Stres Oksidasi Menimbulkan Diabetes Mellitus

Pada diabetes mellitus, pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif. Sumber stres oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Kemaknaan stres oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu. Dengan demikian stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan diabetes mellitus yang terjadi sejak awal penyakit. Di samping itu, stres oksidatif juga memiliki kontribusi pada

perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi.

Sumber stres oksidasi pada diabetes diantaranya perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang akan meningkatkan pembentukan ROS dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid sehingga menurunkan sistem pertahanan antioksidan diantaranya GSH.

Hiperglikemia akan memperburuk dan memperparah pembentukan ROS melalui beberapa mekanisme. ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi Tumour necrosis factor- α (TNF- α) dan memperparah stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL. Hasil penelitian menunjukkan injeksi TNF pada hewan uji sehat akan menurunkan sensitifitas insulin yang diakibatkan karena hiperglikemia tanpa disertai penurunan kadar insulin plasma. Stres oksidatif pada penderita diabetes akan meningkatkan pembentukan ROS di dalam mitokondria yang akan mengakibatkan berbagai kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes dan akan memperparah kondisi penderita diabetes, untuk itu perlu menormalkan kadar ROS di mitokondria untuk mencegah kerusakan oksidatif.

Hiperglikemia menjadi "hallmark" penyakit kronik serta kematian sel. Studi oleh Armstrong menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara peningkatan lipid hidroperoksida serum dengan prevalensi retinopati pada penderita diabetes dengan komplikasi. Kerusakan oksidatif pada DNA yang berkorelasi dengan peroksidasi asam lemak membran dan status antioksidan yang rendah juga ditemukan pada diabetes melitus. Fenomena ini bahkan sudah ditemukan sejak pradiabetes, yakni ketika resistensi insulin muncul, atau saat toleransi glukosa terganggu. Semakin tinggi derajat resistensi insulin pada individu sehat, semakin besar peroksidasi lipid plasmanya (Prodia, 2000)

Mekanisme Kerja Menurunkan Kadar Gula Darah

Mekanisme kerja berbagai tanaman sebagai antidiabet adalah:

1. Mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan cara mempercepat

peredaran darah yang erat kaitannya dengan kerja jantung dan dengan cara mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, laju ekskresi glukosa melalui ginjal meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah menurun. Beberapa tanaman yang termasuk dalam kelompok ini adalah bawang putih (*Allium sativum* L.), daun sendok (*Plantago mayor* L.), duwet atau jambang (*Eugenia cumini* L.), keji beling (*Strobilanthus crispus* L.), kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* L.), labu parang (*Cucurbita moschata* L.) (Menkes RI, 1989).

2. Mempunyai kemampuan sebagai astringen yaitu dapat mempresipitasi protein selaput lendir usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa sehingga laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Beberapa tanaman yang termasuk dalam kelompok ini adalah: alpukat (*Persia americana* Mill.), buncis (*Phaseolus vulgaris*), jagung (*Zea may* L.), jambu biji (*Psidium guajava* L.), lamtoro atau kemlandingan (*Lecythis glauca sensu Bth.*), mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq.), salam (*Eugenia polyantha* Wight.) (Suryowinoto., 2005).

Antioksidan Mengurangi Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat mengurangi stres oksidatif bagi penderita DM-1 baik kronis maupun akut. Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada pasien DM-2 dikarenakan komplikasi diabetes yang menyebabkan berbagai komplikasi antara lain aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Antioksidan vitamin bermanfaat dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes. Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM-2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita diabetes dibanding kontrol. Demikian juga berdasarkan hasil penelitian Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kadar vitamin A, vitamin E lebih rendah, tidak untuk konsentrasi vitamin C pada penderita diabetes dibanding kontrol.

Pemberian vitamin C dosis tinggi 2g/ hari dapat memperbaiki kesehatan penderita diabetes (Halliwell.dkk,1994).

Vitamin C membantu mencegah komplikasi DM-2 dengan penghambatan produksi sorbitol. Sorbitol adalah hasil sampingan dari metabolisme gula yang akan diakumulasi di dalam sel dan berperan terhadap perkembangan neuropati dan katarak. Pemberian vitamin C 1000 - 3000 mg/hari pada penderita diabetes dapat mengurangi produksi sorbitol.¹⁴ Dianjurkan bagi penderita diabetes untuk banyak mengonsumsi makanan mengandung kandungan vitamin C cukup tinggi diantaranya adalah jeruk, jambu biji, cabe, kecambah dan brokoli, karena konsumsi vitamin C dosis tinggi dapat mencegah berbagai komplikasi diabetes.

Vitamin C, vitamin E, β -karoten, α -lipoic acid dan N-acetyl cysteine adalah sumber antioksidan yang banyak ditemukan pada buah dan sayuran segar, untuk itu penderita diabetes disarankan mengonsumsi sumber antioksidan sebagai tindakan terapeutik. Antioksidan golongan fenol seperti katekin dan antioksidan sintetik BHT (butylated hydroxy toluen) dan BHA (butylated hydroxy anisole) dapat menghambat proses Maillard. Pemberian antioksidan dan komponen senyawa polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stres oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α . Senyawa fitokimia ternyata mampu memanipulasi dengan berbagai mekanisme sehingga dapat mengurangi komplikasi diabetes melalui pengurangan stres oksidatif, ROS dan TNF- α (Oberley, 1988).

Penelitian di Shiga-Jepang pemberian antioksidan vitamin E dapat memperbaiki komplikasi diabetes, memperbaiki fungsi ginjal (ren), menormalkan hipertensi pada hewan uji yang menderita DM-2 hal ini menunjukkan bahwa stres oksidatif berperan dalam perkembangan diabetes nefropati dan antioksidan sebagai terapeutik DM-2. Penelitian di Swedia menunjukkan bahwa pemberian α -tocopherol ternyata dapat mencegah diabetes dan melindungi gangguan ginjal pada tikus. Pemberian diet yang kaya tocotrienol dapat menurunkan kadar glukosa darah dibanding pada hewan uji kontrol (Suryadhana, 2000).

Pemberian vitamin E setiap hari selama 4 bulan pada pasien ternyata dapat melindungi dari diabetes nefropati. Pada uji coba yang klinis melibatkan penderita diabetes dengan asupan vitamin E, didapatkan efek dalam pencegahan diabetes, sensitivitas insulin, kontrol glikemik, glikasi protein, komplikasi mikrovaskuler, penyakit kardiovaskuler serta faktor risikonya. Vitamin E memperbaiki potensi sistem pertahanan radikal bebas dan memiliki efek menguntungkan dalam perbaikan transpor glukosa dan sensitivitas insulin. Selain itu, vitamin E dosis farmakologis (600mg/hari) selama 4 minggu dapat meningkatkan level GSH sel darah merah dan rasio GSH/GSSG plasma. Vitamin E juga dapat bereaksi dengan antioksidan larut air seperti glutathione (Halliwell.dkk, 1999).

Glutathione (GSH) merupakan antioksidan pemecah rantai. Peran utama GSH adalah menjaga keseimbangan redoks seluler. Senyawa ini berperan sebagai substrat enzim glutathione peroksidase, enzim antioksidan terhadap berbagai senyawa peroksida. GSH mampu mengurangi derajat komplikasi nefropati dan neuropati pada hewan coba terinduksi streptozotocin. Meskipun potensial, preparat glutathione belum beredar secara bebas di Indonesia (Pennathur, 2001).

KESIMPULAN

Diabetes melitus merupakan salah satu kelainan metabolik yang dapat menimbulkan komplikasi vaskular dan nonvaskular. Munculnya stres oksidatif pada DM terjadi melalui suatu mekanisme, yakni glikasi nonenzimatis pada protein, jalur poliol sorbitol (aldosa reduktase), dan autooksidasi glukosa.

Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan atau setelah berikatan dengan protein (glycated protein) menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). Penderita DM kadar peroksida lipid dan kadar Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) plasma lebih tinggi dibanding orang normal. Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan AGEs (advanced glycation end-products). Glycated protein dan kadar glukosa dapat menghambat komplikasi diabetes. Senyawa aktif polifenolik pada tanaman memiliki antioksidan dan aktivitas

hipoglikemik. Untuk mengurangi jumlah penderita DM tipe 1 maka perlu mengubah gaya hidup, antara lain dengan mengkonsumsi cukup sayuran dan buah-buahan sebagai sumber antioksidan. Antioksidan eksogen atau sintetis tersebut dapat berupa vitamin C, vitamin E, dan glutathio

AGEs modified protein dapat mengakibatkan stres oksidatif dengan melepaskan $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 dan karbonil toksik yang dapat merusak protein.

Senyawa antioksidan sintetis maupun alami (dari berbagai tanaman) mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi diabetes. Senyawa antioksidan sintetis dan alami dari berbagai tanaman bisa mengontrol kadar glukosa dan menghambat komplikasi diabetes. Senyawa aktif polifenolik pada tanaman memiliki antioksidan dan aktivitas hipoglikemik. Untuk mengurangi jumlah penderita DM tipe 1 maka perlu mengubah gaya hidup, antara lain dengan mengkonsumsi cukup sayuran dan buah-buahan sebagai sumber antioksidan. Antioksidan eksogen atau sintetis tersebut dapat berupa vitamin C, vitamin E, dan glutathion.

DAFTAR PUSTAKA

- Kariadi, S.H. K.S. 2001. Peranan Radikal Bebas dan Antioksi dan pada Penyakit Degeneratif Khususnya Diabetes Mellitus. Bagian Penyakit dalam. Bandung: Fakultas Kedokteran/RS Hasan Sadikin.
- Halliwell, B., J.M.C. 1999. Gutteridge. Free Radicals in Biology and Medicine. New York: Oxford University Press.
- Prodia. 2000. Status Antioksidan pada Penderita Diabetes Melitus. Bandung: Laboratorium Klinik Prodia.
- Halliwell, B. 1994. Free radicals, Antioxidant and Human Diseases. London: King College, 8. Oberley, LW. Free Radicals and Diabetes. Free Radic Biol Med, 1988; 5(2): 113-24.
- Suryadhana, A. Pengaruh Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) Secara Oral terhadap Uji Toleransi Glukosa Darah pada Tikus Putih. Kongres Nasional Obat Tradisional Indonesia (KONAS OTI). Prosiding Abstrak Sidang Pleno.
- Suryowinoto. S. 2005. Mengenal Beberapa Tanaman yang Digunakan Masyarakat Sebagai Antidiabetik untuk Menurunkan Kadar Gula dalam Darah. Badan Pengawas Obat dan Makanan. <http://www.pom.go.id/default.asp>.
- The Green Pharmacy Herbal Hand-book. Diabetes. Mother Nature. <http://www.mothenature.com/library/indexcfm>, Diakses pada 28 November 2017.
- Vaziri, N. Synthetic antioxidant to combat diabetes. <http://www.lifeextensionvitamins.com/research.html>. Diakses pada 1 Desember 2017.
- Soesilo, Slamet, Djoko Hargono, Charles Siregar. 1989. Materi Medika Indonesia Jilid V. Jakarta: Menteri Kesehatan RI.
- Zaini, Augustine, Syamsudin, Muhti Okayani, dkk. 2014. Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Depkes RI.