

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG MASALAH

*Advanced glycation end products* (AGEs) merupakan senyawa yang dibentuk dari reaksi non-enzimatis antara gula pereduksi (glukosa, fruktosa dan ribose), protein (lysine, arginin dan histidin) dan produk lain. Reaksi yang terjadi dari komponen tersebut dinamakan reaksi *Millard* atau *Browning* (pencokelatan) yang kemudian membentuk imine (*Schiff base*) dan berlanjut dengan terbentuknya produk amadori. Produk amadori akan mengalami proses oksidasi yang diinduksi oleh transisi logam dan membentuk produk akhir berupa AGEs. Selain merupakan senyawa yang dibentuk melalui proses *glycation* dan *oksidation* di dalam tubuh organisme dengan kondisi hiperglikemi, AGEs juga dapat diperoleh langsung dari makanan berwarna kecokelatan (gorengan kulit unggas) ataupun rokok yang merupakan bahan pencetus proses radikal bebas (Koschinsky, 1997).

AGEs merupakan salah satu factor terjadinya proses degenerasi dan komplikasi pada diabetes. Penelitian yang dilakukan oleh Primasari (2004) menunjukkan lama reaksi inkubasi protein dengan kadar glukosa tinggi yang terjadi dalam waktu lama akan meningkatkan produksi senyawa dikarbonil (radikal bebas) dan AGEs.

Dari reaksi *glycation* akan terbentuk agen radikal bebas antara lain, radikal hidoksil, radikal hidroksil peroksil, radikal peroksil, radikal peroksil, radikal lipid

peroksil dan radikal lipid hidroperoksil. Lipid hidroperoksil dapat mengalami reaksi fenton yang akan membentuk radikal lipid alkoxy yang lebih reaktif. Reaksi-reaksi ini yang akhirnya mempercepat timbulnya komplikasi pada pasien diabetes, berupa arterosklerosis, nefropati, neuropati, retinopati serta katarak (Valencia, 2004)

*Reactive oxygen species* (ROS) merupakan factor terpenting dalam proses peroksidasi lipid. Suryohusodo (1993) mengatakan bahwa ROS sebagai suatu oksidan dapat mengganggu integritas sel karena dapat bereaksi dengan komponen-komponen sel penting untuk mempertahankan kehidupan sel, baik komponen struktural (molekul-molekul penyusun membran) maupun komponen fungsional (enzim dan DNA). Karyadi (2004) mengatakan radikal bebas merupakan atom maupun molekul yang bersifat sangat reaktif (memiliki 1 elektron atau lebih tanpa pasangan), sehingga untuk memperoleh pasangan elektron, senyawa ini sangat reaktif mengikat atom ataupun senyawa lain dan akan menyebabkan kerusakan. Karena struktur kimia molekul yang tidak lengkap inilah yang menyebabkan agen radikal bebas cenderung mengambil partikel lain yang kemudian menimbulkan senyawa tidak normal dan memulai reaksi berantai yang dapat merusak sel-sel penting dalam tubuh (kerusakan oksidatif).

Didalam Al-Quran Allah berfirman :

سُبْحَانَ الَّذِي خَلَقَ الْأَزْوَاجَ كُلَّهَا مِمَّا تُنْبِتُ الْأَرْضُ وَمِنْ أَنْفُسِهِمْ وَمِمَّا لَا  
يَعْلَمُونَ ﴿٣٦﴾

“Maha suci Allah yang telah menciptakan pasangan-pasangan semuanya, baik apa yang ditumbuhkan oleh bumi dan dari diri mereka dan maupun dari apa yang tidak mereka ketahui” (yassin,36:36).

وَمِنْ كُلِّ شَيْءٍ خَلَقْنَا زَوْجَيْنِ لَعَلَّكُمْ تَذَكَّرُونَ ﴿٤٩﴾

“Dan segala sesuatu kami ciptakan berpasang-pasangan agar kamu mengingat kebesaran Allah” (Adz-dzaariyat,51:49).

Kerusakan oksidatif atau dikenal sebagai stres oksidatif dapat terjadi terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi ROS (oksidan) dan sistem pertahanan antioksidan (Halliwell, 1998).

Sebagian besar sel-sel tubuh manusia dapat mentoleransi stres oksidatif derajat ringan karena memiliki sistem perbaikan (*repair system*) yang dapat mengenali dan membuang molekul yang rusak dan menggantinya dengan yang baru,

selain itu sel juga dapat meningkatkan sistem antioksidannya sebagai respon terhadap *stress*. Namun *stress* oksidatif yang berat akan menimbulkan masalah yang lebih kompleks, sehingga mekanisme pertahanan tidak cukup untuk mengatasi kerusakan yang terjadi (Gutteridge, 1996)

Menurut Suryohudoyo (2000) antioksidan merupakan senyawa yang dapat meredam dampak negatif dari oksidan. dalam meredam dampak negatif oksidan terdapat tiga golongan antioksidan, yaitu :

1. antioksidan premier (*preventive antioxidant*) golongan ini mengubah radikal bebas menjadi molekul yang tidak berdampak negatif sebelum bereaksi.
2. antioksidan sekunder (*chainbreaking antioksidan*) golongan ini bekerja dengan memutuskan reaksi berantai radikal bebas.

Antioksidan sekunder terbagi menjadi dua golongan, yaitu pemutus rantai eksogen (vitamin C, vitamin E, betakaroten, asam urat, bilirubin, albumin) dan pemutus rantai endogen (glutation dan sistein). Dalam penelitian kali ini peneliti berfokus pada vitamin C dan vitamin E.

Vitamin C mengandung sejumlah besar molekul dengan antioksidan, salah satunya adalah asam askorbat. Merupakan antioksidan larut air (hidrofilik) dan dapat disintesis manusia, sehingga dapat dicukupi dari makanan. Potensinya sebagai antioksidan antara lain menangkap (*scavanger*) radikal superoksid, radikal gugus thiy, radikal hidroksil, singlet oksigen, inaktifasi karsinogen, dan meregenerasi *atocopherol* dari radikal *atocoperol* dalam membran.

Vitamin C dapat menghambat lipid peroksidasi LDL (*low density lipoproteins*) invitro dan invivo melalui *scavenging* langsung terhadap radikal cair atau dengan mengurangi ikatan terhadap radikal  $\alpha$ -tocopherol.

Vitamin E merupakan istilah untuk senyawa tocoperol dan tocoterienol. Tocoperol cenderung mengalami oksidasi jika terpapar cahaya dan air, sehingga sediaan dipasarkan dalam bentuk ester yang lebih stabil, berupa vitamin E asetat atau vitamin E suksinat. Vitamin E termasuk golongan lipofilik, sehingga memerlukan lemak untuk absorpsinya.

Vitamin E memiliki efek menghambat lipid peroksida dengan menangkap radikal lipid peroksil oleh rantai samping asam lemak yang berdekatan dengan protein membran.

Pada keadaan hiperlipidemia dapat memicu stres oksidatif berat, sel-sel tubuh manusia hanya memiliki kemampuan kompensasi terhadap stres oksidatif ringan. Sehingga dibutuhkan antioksidan tambahan guna mempertahankan kondisi tubuh agar terjaga dengan baik.

## **B. Perumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

*Apakah antioksidan (vitamin C dan vitamin E) dapat berpengaruh terhadap kadar AGEs pada kondisi diabetik*

### **C. Keaslian Penelitian**

Peneliti melakukan penelitian berdasarkan penelitian terdahulu, yaitu :

1. PENGARUH WAKTU INKUBASI TERHADAP PEMBENTUKAN *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS* (AGEs) dan SENYAWA DIKARBONIL PADA REAKSI GLIKOSILASI NON ENZIMATIK in vitro (Primasari, 2004)
2. UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN REBUSAN DAUN DEWA (*Gynura pseudochina*) dan PERANNYA SEBAGAI INHIBITOR *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS* (AGEs) AKIBAT REAKSI GLIKOSILASI (Sari, 2004)

Perbedaan peneliti yang dilakukan peneliti dari penelitian diatas, peneliti kali ini meneliti tentang efek vitamin C dan vitamin E terhadap kadar AGEs, dan dilakukan secara in vivo sesuai saran peneliti terdahulu.

### **D. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh antioksidan (vitamin C dan vitamin E) terhadap kadar *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS* (AGEs) pada probandus dengan diabetes.

### **E. Manfaat Penelitian**