

**LITERATURE REVIEW:  
KORELASI KADAR GLUKOSA DENGAN KADAR KARBONIL PADA  
LANZIA YANG MEMILIKI DIABETES**

**Muhammad Gerald Isfandiary<sup>1</sup>, Eko Suhartono<sup>2</sup>, Fakhurrrazy<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,  
Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,  
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: [gerald99.gi@gmail.com](mailto:gerald99.gi@gmail.com)

**Abstract:** *Elderly are closely related increased susceptibility to diseases due to continuous exposure to free radicals. Free radicals have an important role in various physiological conditions and their implications in various symptoms, one of which is hyperglycemia. Excessive or deficient blood sugar levels will cause health problems in the body. Blood sugar levels during capillary blood examination were low (<90 mg / dl), normal (90-199 mg / dl), high (≥200 mg / dl). High glucose levels cause oxidation and glycolysis processes that produce ROS and AGEs which in turn induce oxidative damage to produce carbonyl compounds. Carbonyl compounds increase with age and high glucose levels. The purpose of this literature review is to explain the relationship between glucose levels and carbonyl levels in the elderly. The search was carried out on English-language articles published between 2010-2020 on the PubMed database, ScienceDirect and google scholar. The keywords used in the search for the article were glucose level, protein carbonyl, ROS, oxidative stress, and elderly. Based on the search of the article, the selection was made based on the title and abstract, in order to obtain 20 articles. The same article was excluded from all suitable articles through objective analysis, topic suitability resulting into 14 articles. Based on the literature review, it was found there is a relationship between glucose levels and plasma carbonyl levels.*

**Keywords:** *glucose levels, carbonyl protein, oxidative stress, ROS, elderly*

**Abstrak:** **Lansia berhubungan dengan peningkatan kerentanan tubuh terhadap penyakit akibat paparan radikal bebas terus-menerus.** Penuaan terjadi karena hilangnya homeostasis akibat stres oksidatif kronis. Radikal bebas memiliki peran penting dalam berbagai kondisi fisiologis serta implikasinya dalam beragam gejala penyakit salah satunya hiperglikemi. Kadar gula darah yang berlebihan atau kekurangan akan menimbulkan masalah kesehatan pada tubuh. Kadar gula darah sewaktu pada pemeriksaan darah kapiler, rendah (<90 mg/dl), normal (90-199 mg/dl), tinggi (≥200 mg/dl). Kadar glukosa tinggi menyebabkan proses oksidasi dan glikolisis yang menghasilkan ROS dan AGEs selanjutnya menginduksi kerusakan oksidatif residu asam amino menghasilkan senyawa karbonil. Senyawa karbonil meningkat seiring bertambahnya usia dan tingginya kadar glukosa. Tujuan dari *literature review* untuk menjelaskan hubungan antara kadar glukosa dan kadar karbonil pada lansia. Penelusuran dilakukan pada artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2010-2020 pada *database* PubMed, ScienceDirect dan google scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel adalah kadar glukosa, protein karbonil, ROS, stres oksidatif, dan lansia. Berdasarkan pencarian artikel tersebut dilakukan pemilihan berdasarkan judul dan abstrak, sehingga diperoleh sebanyak 20 artikel. Artikel yang sama dieksklusi dari keseluruhan artikel yang sesuai melalui analisis tujuan, kesesuaian topik sehingga didapatkan 14 artikel. Berdasarkan *literature review* didapatkan hubungan antara kadar glukosa dengan kadar karbonil plasma.

**Kata – kata kunci:** kadar glukosa, protein karbonil, stres oksidatif, ROS, lansia

## PENDAHULUAN

Definisi Lanjut Usia (lansia) menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 13 tahun 1998 tentang Kesejahteraan Lanjut Usia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS), didapatkan persentase lansia di Indonesia tahun 2019 meningkat dua kali lipat menjadi 9,60% yaitu sekitar 25 juta jiwa dari 265 juta jiwa penduduk di Indonesia.<sup>1</sup> Berdasarkan data BPS, Jumlah lansia di Kalimantan Selatan mencapai 235.785 jiwa pada tahun 2013 dan pada tahun 2017 jumlah lansia di Banjarbaru sebanyak 13.846 jiwa.<sup>2,3</sup>

Lansia berhubungan erat dengan peningkatan kerentanan tubuh akibat paparan reaksi radikal bebas secara terus-menerus atau disebut proses penuaan.<sup>4,5</sup> Teori radikal bebas pada penuaan atau teori stres oksidatif berdasarkan hilangnya fungsi terkait usia akibat akumulasi kerusakan oksidatif pada makromolekul (lipid, DNA, dan protein) oleh *Reactive oxygen nitrogen species* (RONS). Apabila jumlah radikal bebas melampaui efek protektif antioksidan dan kofaktor maka terjadi kerusakan oksidatif dan berpengaruh terhadap proses penuaan serta penyakit terkait usia seperti penyakit kardiovaskuler, kanker, kelainan neurodegeneratif, dan berbagai kondisi kronis lain.<sup>6</sup>

Metabolisme glukosa merupakan pusat dari fungsi fisiologis normal pada orang sehat. Seiring bertambahnya usia, beberapa orang kehilangan kemampuan untuk mengatur kadar glukosa dibandingkan usia muda. Peningkatan glukosa intraseluler

menyebabkan peningkatan produksi RONS yang melebihi kemampuan antioksidan sel untuk menetralsirnya.<sup>8</sup>

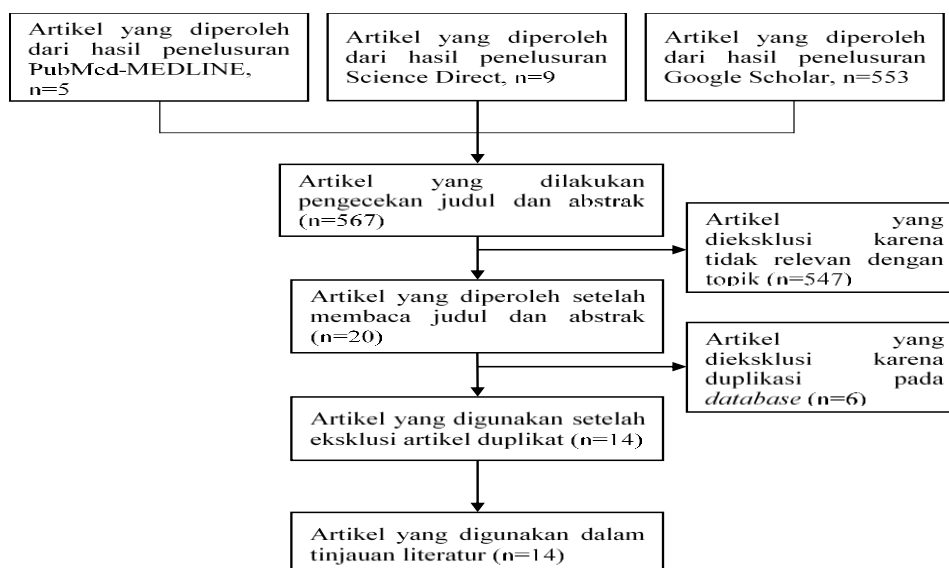
ROS menginduksi kerusakan oksidatif residu asam amino seperti lisin, prolin, treonin, dan arginin menghasilkan turunan karbonil yang telah dianggap sebagai penanda oksidasi protein yang dimediasi ROS. Peningkatan kadar senyawa karbonil protein diamati dalam sejumlah kondisi patologis seperti pada pasien diabetes dan *aging*.<sup>9,10</sup>

Penelitian Sarkar Pinaki tahun 2010 menunjukkan bahwa ada hubungan antara kadar karbonil dengan tingginya kadar glukosa akibat resistensi insulin pada pasien DM tipe 2.<sup>11</sup> Reaksi glikosilasi yang merupakan reaksi antara gugus amina protein dengan gugus aldehid dari glukosa ini dapat membentuk produk-produk reaktif, seperti methylglyoxal, glyoxal, 3-deoxyglucosone dan *advanced glycation end products* (AGEs).<sup>11</sup>

Oleh karena itu, dalam tulisan ilmiah ini akan membahas peran kadar karbonil terhadap kadar glukosa melalui tinjauan hasil pustaka.

## METODE

Metode yang digunakan adalah *Narrative review*. Pencarian literatur berbahasa Inggris yang dipublikasi pada tahun 2010 - 2020 dilakukan pada *database* elektronik seperti *PubMed*, *ScienceDirect* dan *Google Scholar*. Kata - kunci pencarian yang digunakan ialah “*glucose level, protein carbonyl, ROS, oxidative stress, dan elderly*”.



Gambar 1. Diagram alur penelusuran literature.

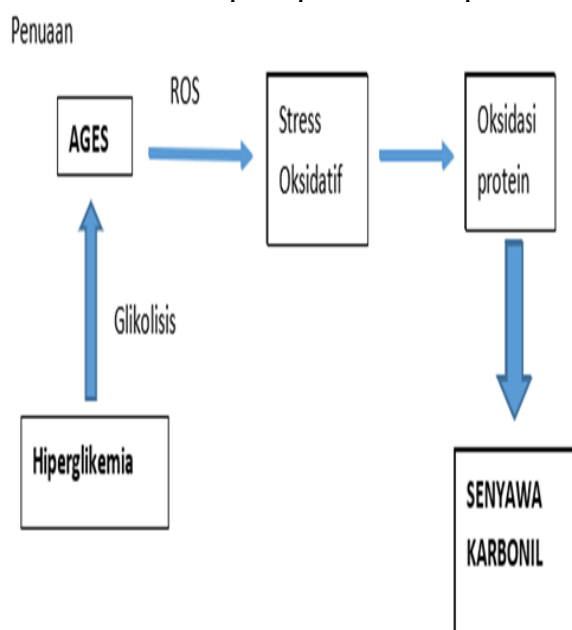
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Lansia berhubungan dengan kerentanan terhadap penyakit akibat paparan reaksi radikal bebas secara terus-menerus yang disebut penuaan/*aging*. kerusakan sel dan jaringan akibat reaksi radikal bebas dapat menyebabkan kondisi patologis dan dapat berakhir pada kematian.<sup>4,5</sup>

Senyawa karbonil merupakan suatu senyawa yang dihasilkan sebagai akibat dari kerusakan pada protein, karbohidrat serta asam nukleat seperti DNA dan RNA yang mengandung karbohidrat pentosa, yang diakibatkan oleh radikal bebas.<sup>28</sup> Menurut Rajindar dan William senyawa karbonil merupakan bahan kimia modifikasi oksidatif stabil yang tidak dapat kembali seperti awal, senyawa karbonil dapat menyebabkan inaktivasi, proteolisis, pelebaran, atau pembentukan ikatan silang intramolekul ataupun intermolekul.<sup>12</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara kadar karbonil

dengan tingginya kadar glukosa akibat resistensi insulin pada pasien DM tipe 2.<sup>15</sup>



Gambar 2. Hubungan antara Kadar Glukosa dengan Kadar karbonil.

Tabel 1. Literatur terkait pengaruh kadar glukosa terhadap kadar karbonil pada lansia.

No.	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Sampel	Metode	Kesimpulan
1	Z. Turk (2010) <sup>6</sup>	Glycotoxines, Carbonyl Stress and Relevance to Diabetes and Its Complications.		Deskriptif	Glikasi protein menyebabkan pembentukan AGE terutama pada diabetes dan pembentukan senyawa karbonil.
2	Sultan CS, et al (2018) <sup>10</sup>	Impact of carbonylation on glutathione peroxidase-1 activity in human hyperglycemic endothelial cells.	4	Eksperimental	Kadar Glukosa ekstraseluler dan MG yang tinggi meningkatkan pembentukan ROS intraseluler di HUVECs.
3	Dayanand C. D, et al (2012) <sup>11</sup>	Protein carbonyl content as a stable Oxidative stress marker in Type II Diabetes.	60	Eksperimental	Peningkatan stres oksidatif pada grup diabetes dipicu oleh hiperglikemia. Studi ini menunjukkan peningkatan level protein karbonil terobservasi pada kasus hiperglikemia.
4	Wang Z, et al (2016) <sup>12</sup>	Age-related variations of protein carbonyls in human saliva and plasma: is saliva protein carbonyls an alternative biomarker of aging?.	273	Eksperimental	Protein karbonil pada saliva dapat menjadi biomarker alternative dari proses penuaan, sementara mekanisme protein karbonil dan stres oksidatif serta hubungan antara protein karbonil saliva perlu penelitian lebih lanjut.
5	Yu T, et al (2011) <sup>14</sup>	High-glucose stimulation increases reactive oxygen species production through the calcium and mitogen-activated protein kinase-mediated activation of mitochondrial fission.	2	Eksperimental	Stimulasi kadar glukosa tinggi dapat mengaktifasi mitochondrial fission melalui mediasi intracellular Ca <sup>2+</sup> dan ERK1=2.
6	Sarkar P, et al (2010) <sup>15</sup>	Elevated Level of Carbonyl Compounds Correlates with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes.	47	Eksperimental	Terdapat korelasi yang signifikan antara senyawa karbonil dengan <i>Homeostatic model assesment of insulin resistance</i> (HOMA-IR), kadar gula darah puasa dan HbA1c.
7	Oliveira ACP, et al (2014) <sup>16</sup>	Oxidative Stress Parameters as Biomarkers of Risk Factor for Diabetic Foot among the Patients with Type 2 Diabetes.	28	Cross Sectional	Kadar plasma protein karbonil, <i>total antioxidant capacity</i> (TAC), dan reduced protein thiols dapat memberikan gambaran mengenai risiko terjadinya <i>diabetic foot</i> .
8	Almogbel E, et al (2019) <sup>18</sup>	Elevated Levels of Protein Carbonylation in Patients With Diabetic Nephropathy: Therapeutic and Diagnostic Prospects.	295	Cross Sectional	Terdapat korelasi positif antara protein karbonil dan diabetik nephropathy. Kadar Karbonil tinggi pada pasien dengan kadar HbA1C, gula darah, serum kreatinin yang juga tinggi. Hal tersebut mengindikasikan modifikasi oksidasi protein memiliki peranan penting terhadap progresivitas diabetik nephropathy.
9	Li W, et al (2015) <sup>19</sup>	High glucose, glucose fluctuation and carbonyl stress enhance brain microvascular endothelial	10	Eksperimental	Hiperglikemia dan peningkatan glukosa akut memicu methylglyoxal (MG, <i>a model of carbonyl stress</i> ) termasuk

No.	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Sampel	Metode	Kesimpulan
		barrier dysfunction: Implications for diabetic cerebral microvasculature.			pembentukan dan eksaserbasi disfungsi endotel otak.
10	Jamel MJ, et al (2010) <sup>20</sup>	Blood carbonyl protein measurement as a specific oxidative stress biomarker after intestinal reperfusion in rats.	24	Eksperimental	Protein karbonil mungkin dapat digunakan sebagai marker spesifik untuk mengukur stres oksidatif pada intestinal tikus.
11	Loukovaara S, et al (2014) <sup>22</sup>	Elevated protein carbonyl and HIF-1 $\alpha$ levels in eyes with proliferative diabetic retinopathy.	189	<i>Cross Sectional</i>	Kadar karbonil protein dan HIF-1 $\alpha$ meningkat secara signifikan dalam cairan vitreous mata yang dirawat melalui pembedahan dengan PDR ( <i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i> ).
12	Kayal R, et al (2018) <sup>23</sup>	Relationship Between Protein Carbonylation And Type-2 Diabetes Mellitus In Kolkata, India.	360	<i>Cross Sectional</i>	Peningkatan radikal bebas pada DM tipe 2 menyebabkan oksidasi protein yang dalam istilah lain meningkatkan level Protein karbonil.
13	P. Rameshthangam et al (2011) <sup>24</sup>	Protein carbonylation as biomarker(s) in serum patients with type 2 diabetes.	15	<i>Cross Sectional</i>	Kandungan protein karbonil meningkat pada pasien diabetes ELISA dan uji spektrofotometri jika dibandingkan dengan subjek kontrol.
14	Chavan VU, et al (2013) <sup>25</sup>	Study Of Protein Carbonyl Group, Nitric Oxide And Mda (Index Of Lipid Peroxidation) As Biomarkers Of Oxidative Stress In Type 2 Diabetes Mellitus.	90	<i>Cross Sectional</i>	Biomarker stres oksidatif seperti protein karbonil, NOx (nitrit total) dan MDA meningkat secara signifikan pada DM tipe 2 dibandingkan subjek sehat. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada peningkatan produksi oksigen reaktif spesies (ROS) dan stres oksidatif pada pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan subjek sehat.

### Pengaruh Radikal bebas pada Penuaan

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang sangat reaktif dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan dan dapat terbentuk ketika oksigen berinteraksi dengan molekul tertentu. Istilah *Reactive oxygen species* (ROS) dan *Reactive nitrogen species* (RNS) mengacu pada radikal reaktif dan turunan non-radikal oksigen dan nitrogen.<sup>26,30</sup>

*Reactive oxygen and nitrogen species* (RONS) diproduksi oleh semua sel aerobik dan memainkan peran penting dalam penuaan serta penyakit terkait usia. Sumber RONS terdiri atas endogen dan eksogen.<sup>30</sup> Sumber endogen RONS termasuk nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase, myeloperoksidase (MPO), lipoksigenase, dan angiotensin II. Sedangkan sumber eksogen RONS adalah polusi udara

dan air, tembakau, alkohol, logam berat atau transisi, obat-obatan (mis., siklosporin, takrolimus, gentamisin, dan bleomisin), pelarut industri, memasak (mis., daging asap, limbah minyak, dan lemak), dan radiasi yang terdapat di dalam tubuh. Semua hal tersebut dimetabolisme menjadi radikal bebas.<sup>30</sup>

Penuaan merupakan proses degenerasi yang secara bertahap menurunkan tingkat kebugaran dan kapasitas untuk mempertahankan homeostasis, sekaligus meningkatkan kemungkinan kematian. Perubahan tersebut muncul akibat akumulasi kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan akibat radikal bebas yang dihasilkan lingkungan dan metabolik, kesalahan acak dalam reaksi biokimia, dan asupan nutrisi.<sup>12,13</sup>

Hipotesis radikal bebas yang merupakan salah satu teori awal dan dikembangkan

menjadi hipotesis stres oksidatif. Diantara berbagai makromolekul yang dimodifikasi secara oksidatif, protein dianggap sangat penting karena protein memainkan bagian penting dari reseptor, transporter, enzim, faktor transkripsi, dan komponen sitoskeletal. Protein merupakan target utama ROS.<sup>12,13</sup>

Mekanisme yang tepat dari penuaan akibat stres oksidatif masih belum jelas, tetapi peningkatan kadar RONS menyebabkan penuaan sel. Sel-sel tua memperoleh *irreversible senescence-associated secretory phenotype* (SASP) yang melibatkan sekresi faktor-faktor yang dapat larut (interleukin, kemokin, dan faktor pertumbuhan), enzim pengurai seperti matriks metaloprotease (MMPs), dan komponen protein tidak larut / ekstraseluler matriks (ECM). RONS menginduksi penuaan seluler yang bekerja pada berbagai komponen SASP dengan cara:<sup>30</sup>

1. Regulasi target mamalia dari fungsi kompleks rapamycin;
2. Menginduksi ekspresi MMPs, yang berhubungan dengan penyakit terkait usia dan kronis seperti kanker, Alzheimer, aterosklerosis, osteoarthritis, dan emfisema paru;
3. Menghambat aktivitas protein FOXO (Forkhead box), yang terlibat dalam perlindungan insulin / insulin-like growth factor- 1 dari stres oksidatif;
4. Menghambatan aktivitas sirtuins sehingga meningkatkan produksi RONS dengan menghambat SOD, keadaan proinflamasi dengan mencegah penghambatan tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) dan NF $\kappa$ B, dan efek tumorigenik dengan mencegah efek penghambatannya pada c-Jun dan c - Myc;
5. Regulasi jalur p16INK4a / pRB dan p53 / p21 yang mengarah ke penuaan.

Faktor SASP terlibat dalam beberapa proses patologis akut dan kronis, seperti CVD, penyakit ginjal akut dan kronis (CKD), penyakit neurodegeneratif (NDs), degenerasi makula (MD), penyakit bilier, dan kanker.

Pada penuaan terjadi ketidakseimbangan homeostasis akibat stres oksidatif kronis yang

mempengaruhi terutama sistem pengaturan, seperti sistem saraf, endokrin, dan kekebalan. Aktivasi akibat dari sistem kekebalan menginduksi keadaan inflamasi yang menciptakan lingkaran setan di mana stres oksidatif kronis dan peradangan saling memberi makan, dan akibatnya, meningkatkan morbiditas dan mortalitas terkait usia.<sup>27,29,30</sup>

ROS dapat menyebabkan berbagai kerusakan makromolekul biologis, seperti asam nukleat, protein, dan lipid. Khususnya pada membran asam lemak tak jenuh ganda yang merupakan makromolekul paling sensitif sebagai target oksidasi untuk ROS. Asam lemak membran sangat sensitif karena proses peroksidasi lipid (LPO). Asam nukleat seperti DNA dan RNA juga sangat sensitif terhadap serangan ROS. Oksidasi asam nukleat ini menyebabkan mutasi pada genom mitokondria dan inti. Hampir semua asam amino dalam protein atau enzim dapat dioksidasi oleh ROS yang menyebabkan hilangnya fungsi. Kerusakan DNA oleh ROS paling besar menyebabkan penuaan, khususnya pada sel postmitotik misalnya neuron. Terutama, DNA mitokondria (mtDNA) terletak dekat dengan ROS di mitokondria. Mutasi pada mtDNA merupakan bagian dalam proses penuaan di organ dan jaringan postmitotik seperti otak.<sup>31</sup>

ROS berlebihan dapat menginduksi kerusakan komponen seluler secara ireversibel dan menyebabkan kematian sel melalui jalur apoptosis intrinsik melalui mitokondria, sehingga memicu kerusakan DNA mitokondria, disfungsi, dan peningkatan apoptosis sel. Peningkatan apoptosis berhubungan dengan perombakan sel dan pemendekan telomer - ujung DNA yang membatasi jumlah mitosis sel. Peningkatan jumlah telomer yang hilang akibat ketidakseimbangan produksi ROS menjadi salah satu faktor dalam proses penuaan.<sup>29</sup>

Akumulasi mutasi DNA mitokondria, gangguan fosforilasi oksidatif, dan ketidakseimbangan ekspresi enzim antioksidan berakhir pada produksi ROS yang berlebihan. DNA mitokondria

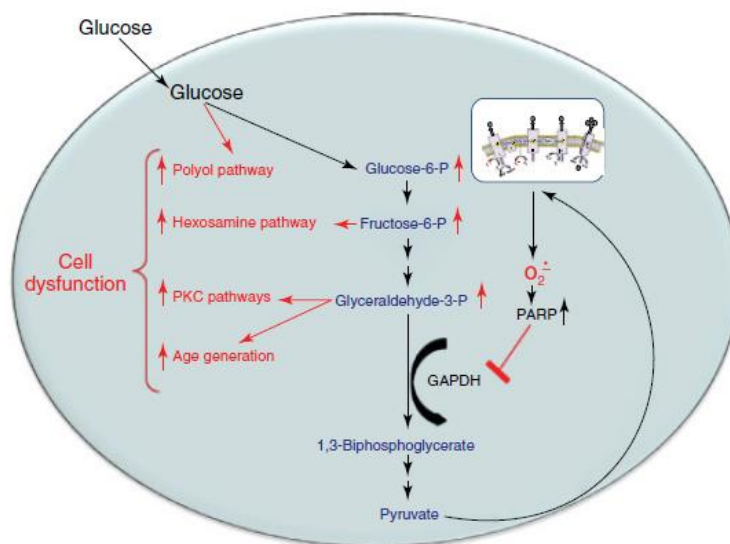
merupakan target kunci dari radikal bebas. Identifikasi reaksi radikal bebas sebagai promotor proses penuaan menyiratkan bahwa intervensi yang bertujuan untuk membatasi atau menghambat reaksi radikal bebas diharapkan turut menurunkan tingkat penuaan dan patogenesis penyakit.<sup>26,28</sup>

### Hubungan Radikal Bebas dengan Metabolisme Karbohidrat

Metabolisme glukosa merupakan pusat dari fungsi fisiologis normal. Hati adalah organ pengatur metabolisme utama dan menyediakan 90-95% glukosa yang bersirkulasi selama keadaan postabsorptive ketika tubuh tidak lagi menyerap nutrisi dari usus. Seiring bertambahnya usia, beberapa orang semakin kehilangan kemampuan untuk mengatur kadar glukosa dibandingkan usia muda. Terdapat korelasi positif antara usia dengan memburuknya toleransi glukosa pada > 770 pria dan wanita sehat. Penurunan toleransi glukosa dari usia muda (17-39 tahun) hingga menengah (40-59 tahun)

secara global disebabkan karena pengaruh lemak tubuh dan kebugaran fisik.<sup>14,17</sup>

Radikal bebas sering terbentuk dan dilepaskan setelah cedera jaringan akibat proses patologis internal atau eksternal. Peningkatan glukosa intraseluler menyebabkan peningkatan produksi RONS yang melebihi kemampuan antioksidan sel untuk menetralsirnya. RONS menginduksi dengan cara mengaktivasi empat jalur molekuler penting yang terlibat dalam jaringan oksidatif yang diinduksi hiperglikemia, yaitu: aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan fluks jalur heksosamin, peningkatan AGEs, dan peningkatan fluks jalur poliol. Secara khusus, aktivasi jalur AGEs dapat merusak regulasi transkripsi gen, pensinyalan antara matriks dan sel lain serta protein darah yang menyebabkan berikatan dengan reseptor AGEs (RAGEs) pada makrofag / sel mesangial dan meningkatkan produksi faktor pertumbuhan dan sitokin proinflamasi.<sup>30</sup>



Gambar 3. Hiperglikemia dan stress oksidatif pada fungsi sel normal.

Radikal superoksida mitokondria mengaktifkan PARP lalu menonaktifkan GAPDH. Hal ini menghasilkan akumulasi gliseraldehida-3-fosfat dan zat glikolitik yang mengaktifkan berbagai isoform PKC, meningkatkan fluks jalur poliol dan heksoseamin, dan menambah AGEs.<sup>32</sup>

Radikal bebas yang diturunkan dari glukosa tinggi berdampak buruk pada sel  $\beta$

pankreas dan berkontribusi pada pembentukan resistensi insulin di hati dan otot rangka. Mekanisme molekuler yang mendukung produksi radikal bebas dalam sel hidup adalah kompleks dan sebagian besar melibatkan transformasi glukosa nonenzimatik yang digabungkan dengan peningkatan laju glikasi protein. Akibatnya, peningkatan jumlah spesies radikal bebas dan

jumlah protein terglykasi yang berlebihan sangat mempengaruhi fungsi sel normal. Sel yang dilengkapi dengan mekanisme antioksidan yang efisien lebih terlindungi dari tantangan hiperglikemik daripada sel yang tidak memiliki sistem eliminasi radikal yang efisien seperti pada sel  $\beta$  pankreas yang mengeliminasi radikal bebas dengan buruk sehingga sangat rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas.<sup>30</sup>

ROS diproduksi sebagai konsekuensi dari metabolisme energi mitokondria. Ketika level ROS terlalu tinggi dan / atau tetap meningkat selama periode waktu yang lama dapat mengaktifkan siklus patologis yaitu uptake glukosa yang diinduksi ROS dan produksi ROS oleh glukosa. Siklus patologis dapat diputus dengan memulihkan produksi ROS ke tingkat normal.<sup>30</sup>

### **Hubungan Kadar Glukosa dan Kadar Karbonil pada Lansia**

Mengenai populasi geriatri, sebuah penelitian yang dilakukan pada 61 subjek lansia telah menunjukkan peningkatan kadar antioksidan (yaitu, CAT dan GSH-Px) pada subjek dengan gangguan toleransi glukosa (IGT), dibandingkan dengan kontrol yang sehat, dan peningkatan kadar oksidatif biomarker stres (yaitu, MDA) pada DM tipe 2, tetapi tidak di grup IGT. Hasil ini menunjukkan bahwa ada peningkatan stres oksidatif pada pasien DM tipe 2 lanjut usia.<sup>30</sup>

ROS menginduksi kerusakan oksidatif residu asam amino seperti lisin, prolin, treonin, dan arginin menghasilkan turunan karbonil. Kehadiran senyawa karbonil dalam protein telah dianggap sebagai penanda oksidasi protein yang dimediasi ROS. Penanda spesifik oksidasi protein lainnya adalah O-tirosin (penanda untuk radikal hidroksil) dan 3-nitrotyrosin (penanda untuk RNS). Peningkatan kadar senyawa karbonil protein diamati dalam sejumlah kondisi patologis seperti, penyakit Alzheimer, penyakit parkinson, distrofi otot, katarakogenesis, Rheumatoid Arthritis, diabetes, progeria, aterosklerosis, sindrom gangguan pernapasan, sindrom Werner, dan penuaan.<sup>4,5</sup>

Proses glikolisis dan oksidasi pada kasus hiperglikemia kronik menghasilkan radikal bebas yang berkontribusi pada proses stress oksidatif. Proses tersebut dapat menyerang jaringan dan protein plasma dan kehadiran grup protein karbonil merupakan marker stabil pada kerusakan protein oleh proses oksidatif. Kadar glukosa yang tinggi di dalam sel akan membangkitkan  $Ca^{2+}$  sitosolik yang mengaktifkan ERK1/2. ERK1/2 aktif berpotensi memfosforilasi DLP1, mempromosikan fragmentasi mitokondria melalui peningkatan asosiasi mitokondria DLP1. Fragmentasi mitokondria dapat memfasilitasi penyerapan piruvat dan/atau mempengaruhi aktivitas rantai transpor elektron, menghasilkan hiperpolarisasi mitokondria selanjutnya akan memproduksi ROS yang berlebih.<sup>14</sup>

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa adanya peningkatan stres oksidatif pada kondisi laju produksi radikal bebas meningkat dan mekanisme antioksidan terganggu. Hiperglikemia yang tidak terkontrol akan meningkatkan radikal bebas oksigen melalui oksidasi.<sup>16</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar protein karbonil pada pasien sebagai indeks stres oksidatif. Diketahui bahwa kadar protein karbonil, glukosa darah puasa dan hemoglobin terglykasi meningkat secara signifikan pada diabetes tipe 2. Terdapat kadar protein karbonil berkorelasi positif dengan kadar HbA1c dan hal yang sama terjadi pada kelompok diabetes dimana kadar protein karbonil HbA1c meningkat secara signifikan dibandingkan individu sehat normal.<sup>19</sup>

Meskipun ada peningkatan kadar protein karbonil dan HbA1c pada kelompok diabetes, kadar insulin tetap tidak berubah. Hasil penelitian tersebut mungkin dapat memberikan kegunaan pengukuran protein karbonil sebagai penanda stabil yang dapat diandalkan dari stres oksidatif yang diinduksi radikal bebas dan kerusakan.<sup>15</sup>

Senyawa karbonil dapat dihasilkan dari mekanisme yang terlibat dalam oksidasi protein akibat serangan ROS dengan cara pembentukan ikatan silang dan agregasi



protein, sehingga menjadi senyawa karbonil. Bagian protein yang sering menjadi sasaran serangan radikal bebas yaitu pada atom C dan N yang menyusun peptida, dan berbagai rantai samping R protein tersebut. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara kadar karbonil dengan tingginya kadar glukosa akibat resistensi insulin pada pasien DM tipe 2.<sup>15</sup>

Karbonil protein terbentuk pada rantai samping protein (terutama dari Pro, Arg, Lys, dan Thr) ketika dioksidasi. Karbonilasi protein adalah modifikasi oksidatif yang stabil secara kimiawi dan tidak dapat diubah. Proses tersebut dapat menyebabkan inaktivasi, proteolisis, pelapisan, atau pembentukan ikatan silang intra- / antarmolekul. Turunan karbonil protein juga dapat dihasilkan melalui pembelahan oksidatif protein melalui jalur -amidasi atau dengan oksidasi rantai samping glutamyl yang mengarah ke pembentukan peptida dimana asam amino terminal-N diblokir oleh turunan -ketoasil- ative.<sup>12</sup>

Sampai saat ini, beberapa penelitian tentang karbonil protein saliva telah muncul sementara sebagian besar difokuskan pada plasma atau karbonil protein jaringan selama beberapa dekade terakhir. Tidak seperti plasma, uji saliva yang saat ini menjanjikan memiliki keunggulan yaitu tanpa nyeri, tidak invasif, bebas infeksi, dan kenyamanan, dan relevansi kandungan protein karbonil antara saliva dan plasma belum pernah dieksplorasi.<sup>12</sup>

Penelitian Wang Z et al melaporkan bahwa kandungan karbonil protein saliva adalah  $2.391 \pm 0.639$  nmol / mg, dan kandungan karbonil protein plasma adalah  $0.838 \pm 0.274$  nmol / mg. Terdapat peningkatan karbonil protein saliva yang bergantung pada usia dan terdapat korelasi positif diantara keduanya. Jenis kelamin tidak berpengaruh signifikan pada saliva atau protein karbonil plasma.<sup>12</sup>

Protein karbonil dan rasio saliva dan plasma memiliki kecenderungan meningkat selama proses penuaan dan kandungan karbonil protein saliva secara umum dapat mencerminkan kandungan karbonil protein

plasma. Telah dilaporkan bahwa kadar karbonil protein dapat mencerminkan pembentukan dan penuaan ROS seluler. Akumulasi karbonil protein mencerminkan usia kronologis ketika sel secara bertahap menjadi lebih rentan terhadap stres oksidatif selama proses penuaan. Jika kita ingin mengetahui peran stres oksidatif dalam penuaan dan penyakit terkait penuaan, biomarker yang tepat harus dipilih dengan baik. Air liur dianggap sebagai biofluida prospektif untuk mengawasi kondisi fisik, penuaan, dan penyakit, contohnya pada tes HIV air liur telah dikonfirmasi dengan akurasi tinggi dan disetujui oleh FDA.<sup>12</sup>

## PENUTUP

Berdasarkan *literature review* dijelaskan bahwa lansia berhubungan erat dengan peningkatan kerentanan tubuh terhadap penyakit karena paparan radikal bebas secara terus-menerus. Terganggunya sistem pengaturan glukosa darah oleh penyakit diabetes mengakibatkan peningkatan glukosa darah lebih dari normal. Sehingga didapatkan korelasi positif antara peningkatan kadar karbonil karena kondisi hiperglikemia pada lansia yang memiliki penyakit diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Liochev SI. Which is the most significant cause of aging? *Antioxidants*. 2015 Dec;4(4):793-810.
2. Magalhaes JP. What is aging [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 7]. Available from [http://www.senescence.info/aging\\_definition.html](http://www.senescence.info/aging_definition.html)
3. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*. 2007;2(2):219-36
4. Chevion M, Berenshtein E, Stadtman ER. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage. *Free Radic Res*. 2000; 33: 99–108.
5. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA, et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and

- in alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88(23):10540-3.
6. Z. Turk. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiol. Res*. 2010 April 1;59: 147-156.
  7. Odetti P, Garibaldi S, Noberasco G, Aragno I, Valentini S, Traverso N, Marinari UM. Levels of carbonyl groups in plasma proteins of type 2 diabetes mellitus subjects. *Acta diabetologica*. 1999 Dec 1;36(4):179-83.
  8. Liggins J, Furth AJ. Role of protein-bound carbonyl groups in the formation of advanced glycation endproducts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 1997 Aug 22;1361(2):123-30.
  9. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA, Markesbery WR. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991 Dec 1;88(23):10540-3.
  10. Sultan CS, Saackel A, Stank A, Fleming T, Fedorova M, Hoffmann R, Wade RC, Hecker M, Wagner AH. Impact of carbonylation on glutathione peroxidase-1 activity in human hyperglycemic endothelial cells. *Redox biology*. 2018 Jun 1;16:113-22.
  11. Dayanand CD, Pradeep KV, Kutty AV. Protein carbonyl content as a stable oxidative stress marker in type II diabetes. *Int J Biol Med Res*. 2012;3(4):2362-5.
  12. Wang Z, Wang Y, Liu H, Che Y, Xu Y, Lingling E. Age-related variations of protein carbonyls in human saliva and plasma: is saliva protein carbonyls an alternative biomarker of aging?. *Age*. 2015 Jun;37(3):1-8.
  13. Suhartono E, Setiawan B, Juniarti M, Kamilah I. Modifikasi protein akibat pembebanan glukosa dengan model reaksi glikosilasi nonenzimatik in vitro. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2008;8(1):40-7.
  14. Yu T, Jhun BS, Yoon Y. High-glucose stimulation increases reactive oxygen species production through the calcium and mitogen-activated protein kinase-mediated activation of mitochondrial fission. *Antioxidants & redox signaling*. 2011 Feb 1;14(3):425-37.
  15. Sarkar P, Kar K, Mondal MC, Chakraborty I, Kar M. Elevated level of carbonyl compounds correlates with insulin resistance in type 2 diabetes. *Annals academy of medicine Singapore*. 2010 Dec 1;39(12):909.
  16. Oliveira AC, Teixeira CJ, Stefanello TF, Carrara MA, Bazotte RB, Sá-Nakanishi AB, Comar JF, Batista MR. Oxidative stress parameters as biomarkers of risk factor for diabetic foot among the patients with type 2 diabetes. *Brazilian Archives of Bio and Tech*. 2014 Apr;57(2):223-7.
  17. Lyons TJ, Jenkins AJ. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes reviews (Alexandria, Va.)*. 1997;5(4):365.
  18. Almogbel E, Rasheed N. Elevated Levels of Protein Carbonylation in Patients With Diabetic Nephropathy: Therapeutic and Diagnostic Prospects. *The American journal of the medical sciences*. 2019 Jul 1;358(1):26-32.
  19. Li W, Maloney RE, Aw TY. High glucose, glucose fluctuation and carbonyl stress enhance brain microvascular endothelial barrier dysfunction: implications for diabetic cerebral microvasculature. *Redox biology*. 2015 Aug 1;5:80-90.
  20. Jamel MJ, Pereira LD, Mello NB, Eleuthério EC, Schanaider A. Blood carbonyl protein measurement as a specific oxidative stress biomarker after intestinal reperfusion in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2010 Feb;25(1):59-62.

21. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica chimica acta*. 2003 Mar 1;329(1-2):23-38.
22. Loukovaara S, Koivunen P, Ingles M, Escobar J, Vento M, Andersson S. Elevated protein carbonyl and HIF-1 $\alpha$  levels in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2010; 92: 323–327.
23. Kayal R, Bhattacharjee D, Banerjee SK, Banik K. Relationship between protein carbonylation and type-2 diabetes mellitus in Kolkata, India. *International Journal of Advances in Science Engineering and Technology*. 2018; 6 (1). Rameshthangam P, Srinivasan P, Arulvasu C, Gowdhaman D, Neeraja P. Protein carbonylation as biomarker (s) in serum patients with type 2 diabetes. *Journal of Pharmacy Research*. 2011 Feb;4(2):348-51.
24. Chavan VU, Melinkeri RR. Study of protein carbonyl group, nitric oxide and MDA (index of lipid peroxidation) as biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Natl J Community Med*. 2013;4(2):294-9.
25. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):11 - 26.
26. Carbonyl Compound [Internet]. Carbonyl Compound-an overview| ScienceDirect Topics. Key Concepts in Environmental Chemistry; [cited 2020May4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/carbonyl-compound>.
27. Kurniawan I. Diabetes melitus tipe 2 pada usia lanjut. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2010;60 (12):576-84.
28. Zalukhu ML, Phyma AR, Pinzon RT. Proses Menua, Stres Oksidatif, dan Peran Anti Oksidan. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2016 Oct 1;43(10):733-6.
29. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*. 2018;13:757.
30. Hatice B. The effects of free radicals on aging process. *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci*. 2018; 13(5): 555871
31. Cohen G, Riahi Y, Sasson S. Free radicals and metabolic disorders. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Online. 2012.

