

# Fungsi Antioksidan dalam Menghambat Peroksidasi Lipid dan Meningkatkan Ketahanan Membran Eritrosit pada Penderita Diabetes Melitus

## Antioxidant Function in Inhibiting Lipid Peroxidation and Increasing Erythrocyte Membrane Resistance in Diabetes Mellitus Patients

Hasan, Fonnice Ester; Yunus, Reni

### Fonnice Ester Hasan

Program Studi Diploma Teknologi Laboratorium Medis, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

**Reni Yunus** reniyunus82@gmail.com

Program Studi Diploma Teknologi Laboratorium Medis, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

### Health Information: Jurnal Penelitian

Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

ISSN: 2085-0840

ISSN-e: 2622-5905

Periodicity: Bianual

vol. 15, no. 2, 2023

[jurnaldanhakcipta@poltekkes-kdi.ac.id](mailto:jurnaldanhakcipta@poltekkes-kdi.ac.id)

Received: 22 May 2023

Accepted: 22 August 2023

URL: <http://portal.amelica.org/amelijournal/504/5044210016/>

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.901>

### Funding

Funding source: Poltekkes Kemenkes Kendari

Contract number: 2023

Corresponding author: reniyunus82@gmail.com

Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License that allows others to share the work with an acknowledgment of the works authorship and initial publication in this journal and able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journals published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book).



**Ringkasan:** Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang berakar pada defisiensi insulin, menyebabkan gangguan metabolik dan komplikasi mikro- dan makrovaskular. Hiperglikemia pada DM memicu stres oksidatif dengan peningkatan produksi radikal bebas, merusak vaskular melalui aktivasi jalur diasilgliserol/protein kinase C dan peningkatan aktivitas polyol pathway. Dampak stres oksidatif termanifestasi dalam perubahan komposisi lipid pada membran eritrosit, meningkatkan resistensi aliran mikrovaskular, dan menghasilkan malondialdehyde (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif. Sistem proteksi terhadap radikal bebas melibatkan enzim dan antioksidan non-enzimatik, yang bekerja bersama untuk menetralkan efek merusak radikal bebas. Pemahaman mendalam tentang interaksi ini membuka peluang untuk pengembangan strategi pencegahan dan penanganan komplikasi DM secara lebih efektif melalui penelitian lanjutan.

**Kata kunci:** Diabetes melitus, Stres oksidatif, Radikal bebas, Antioksidan.

**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease rooted in insulin deficiency, causing metabolic disorders and micro- and macrovascular complications. Hyperglycemia in DM triggers oxidative stress by increasing free radical production, damaging vascular through activation of the diacylglycerol/protein kinase C pathway and increased polyol pathway activity. The impact of oxidative stress manifests in changes in lipid composition on erythrocyte membranes, increases microvascular flow resistance, and produces malondialdehyde (MDA) as a biomarker of oxidative stress. The protection system against free radicals involves non-enzymatic enzymes and antioxidants, which work together to neutralize the damaging effects of free radicals. A deep understanding of these interactions opens up opportunities for the development of strategies for preventing and managing DM complications more effectively through continued research.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh defisiensi bawaan dan/atau didapat dalam produksi insulin oleh pankreas, atau penurunan kecepatan produksi atau ketidakefektifan insulin yang diproduksi oleh sel-sel beta pulau Langerhans (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee et al., 2018). Manifestasi klinis DM dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin adalah akibat gangguan sekresi insulin, aksi insulin yang rusak atau keduanya.

Tiga efek utama kekurangan insulin yang dikaitkan dengan sebagian besar patologi DM: (1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi glukosa darah hingga 300 sampai 1200 mg/100 ml, (2) peningkatan mobilisasi lemak dari jaringan adiposa sehingga menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendalian lipid pada dinding vaskuler yang menyebabkan atherosclerosis, dan (3) pengurangan protein dalam jaringan tubuh (Petersen & Shulman, 2018).

Dalam keadaan normal kira-kira 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O, 5% diubah menjadi glikogen dan kira-kira 30 – 40 % diubah menjadi lemak. Pada keadaan DM semua keadaan tersebut terganggu, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak (Dilworth et al., 2021).

Sebenarnya hiperglikemia sendiri relatif tidak berbahaya, kecuali jika hiperglikemia berat dan melebihi ambang batas ginjal maka timbul glikosuria. Glikosuria akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuria), dan akan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka penderita diabetes melitus mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Selain kedua konsekuensi metabolik tersebut manifestasi klinik yang terjadi adalah rasa lapar yang semakin besar (polifagia), akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee et al., 2018).

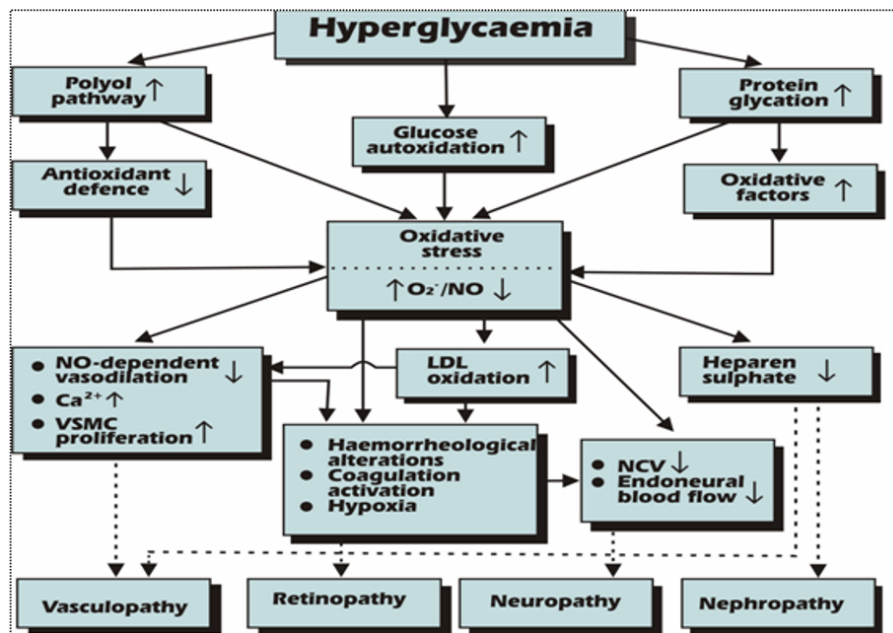
Kondisi DM yang kronis dan hiperglikemia diabetes berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular yang mempengaruhi mata, ginjal dan saraf, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (CVD) (Giri et al., 2018).

## ANTIOKSIDAN, PEROKSIDASI LIPID, DAN DIABETES MELITUS

### *Keterkaitan Diabetes Melitus dan Peningkatan Stres Oksidatif*

Stres oksidatif merupakan salah satu kontributor yang berperan penting mempercepat komplikasi pada penyakit DM (Matough et al., 2012). Keadaan DM karena hiperglikemia dapat menginduksi radikal bebas dan penurunan sistem pertahanan oksidan, hiperglikemia kronis akan mengakibatkan

meningkatnya produksi radikal bebas sehingga terjadilah stres oksidatif (Kumawat et al., 2012). Kaitan antara stres oksidatif yang diinduksi oleh hiperglikemia dan komplikasi vaskuler pada DM.



Gambar 1

Skema Kaitan antara Stress Oksidatif yang diinduksi oleh Hiperglikemia dan Komplikasi Vaskuler DM (Giugliano et al., 1996).

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.901.g1509>

Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan fungsi dan integritas vaskuler melalui beberapa mekanisme. Mekanisme patogenik yang menimbulkan kerusakan vaskuler akibat hiperglikemia adalah peningkatan aktivitas *polyol pathway*, peningkatan *gliko oksidasi*, peningkatan *glycation non enzymatic*, aktivasi *diacylglycerol-protein kinase C* (DAG-PKC).

Beberapa mekanisme yang paling banyak dipelajari termasuk peningkatan *polyol pathway*, aktivasi jalur diasilgliserol (DAG)/protein kinase C (PKC), peningkatan stres oksidatif, peningkatan pembentukan dan *advanced glycation end product* (AGE), dan peningkatan jalur *hexosamine*. Selain itu, perubahan jalur transduksi sinyal yang disebabkan oleh hiperglikemia atau metabolit toksik dilaporkan menyebabkan beberapa disfungsi vaskular dan neurologis, seperti aliran darah abnormal, peningkatan laju apoptosis, hiperpermeabilitas, dan akumulasi *extracellular matrix* (ECM) dalam pembuluh darah dengan perubahan fungsi pembuluh darah. Hiperglikemia juga dapat menghambat faktor pelindung endogen dalam jaringan vaskular, seperti insulin, faktor pertumbuhan endotel vascular/*vascular endothel growth factor* (VEGF), faktor pertumbuhan turunan trombosit/*plateled derived growth factor* (PDGF), dan protein C yang diaktifkan/*activated Protein C* (APC), berperan penting dalam mempertahankan homeostasis vaskular dan menetralkan faktor toksik yang diinduksi hiperglikemia termasuk stres oksidatif, *advanced glycation end product* (AGE) atau aktivasi *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B), yang mengakibatkan pencegahan dan penundaan perkembangan komplikasi diabetes (Kitada et al., 2010).

Tujuh jalur efek toksik hiperglikemia (lebih dari 200 mg/dl) yang berkepanjangan (Kitada et al., 2010).

Efek toksik langsung terhadap endotelium, membran basalis (MB atau BM), kolagen, dan SMC (smooth muscle cell)

Jalur gangguan rheologi, baik melalui kelainan/disfungsi trombosit, eritrosit, leukosit, viskositas plasma, dan viskositas darah

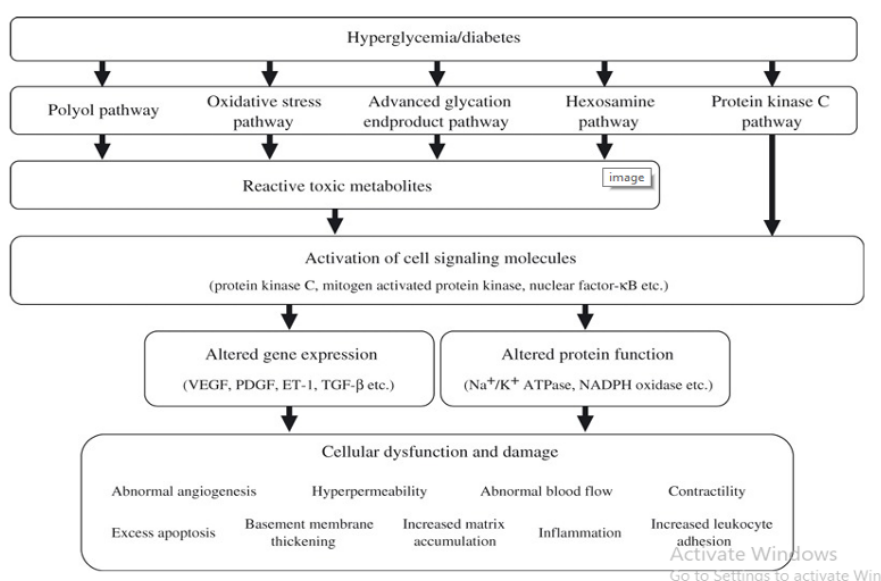
Gangguan respons imunologi karena adanya disfungsi makrofag

Proses glikasi protein tubuh, terutama terbentuknya AGEs (advanced glycosylated end products) dengan segala efek toksiknya

Melalui polyol pathway dengan pembentukan sorbitol

Over produksi radikal bebas

Pembentukan sitokin yang berlebihan dan toksik, terutama TNF- $\alpha$  dan Interleukin-1



Gambar 2

### Mekanisme Hiperglikemia Menyebabkan Komplikasi Vaskular Diabetik

ET - 1, endotelin - 1; NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*; PDGF, faktor pertumbuhan turunan trombosit; TGF  $\beta$ , mengubah faktor pertumbuhan  $\beta$ ; VEGF, faktor pertumbuhan endotel vaskular

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.901.g1510>

Kadar gula darah yang tinggi pada keadaan diabetes melitus juga mempengaruhi metabolisme eritrosit dimana terjadi peningkatan HbA1c yang disebabkan karena meningkatnya proses glikosilase Hb pada proses glikosilasi non enzimatis yang menghasilkan produk AGEs, peningkatan aktivitas aldose reduktase dan *polyol pathway* (Viskupicova et al., 2015). Glikosilasi non enzimatis akibat stres oksidatif berdampak pada perubahan komposisi serum lipid pada membran eritrosit. Ketika kadar lipid meningkat, terjadi peningkatan peroksidasi lipid dan komposisi membran berubah, seperti penurunan aktivitas Na + K + -ATPase dan perubahan lain dalam membran eritrosit. Selain itu, kelainan metabolik diabetes menyebabkan kelebihan produksi mitokondria superoksida dalam sel endotel baik pembuluh besar maupun kecil, dan juga pada area mikrovaskuler dan kardiovaskular (Giacco & Brownlee, 2010). Komplikasi mikrovaskular termasuk retinopati, nefropati dan neuropati, yang merupakan

penyebab utama kebutaan, penyakit ginjal tahap akhir dan berbagai penyakit neuropati, sedangkan komplikasi makrovaskular melibatkan penyakit terkait aterosklerosis, diantaranya penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah perifer dan penyakit stroke. Bila sistem pertahanan oksidan tersebut tidak dapat menghambat propagasi radikal bebas, maka akan terjadi efek oksidan yang lebih luas dan menyebar ke jaringan sampai organ, serta menimbulkan kerusakan oksidatif (Ceriello, 2003).

### *Efek Diabetes Melitus terhadap Eritrosit*

Kondisi diabetes melitus menunjukkan gangguan signifikan dalam berbagai parameter hematologis. Faktanya, beberapa perubahan hematologis yang mempengaruhi sel darah merah (RBC), sel darah putih (WBC), platelet dan faktor koagulasi terbukti berhubungan langsung dengan DM (Antwi-Baffour et al., 2018). Hiperglikemia pada keadaan DM mempengaruhi metabolisme eritrosit dimana terjadi peningkatan HbA1c (hemoglobin A1c) atau *glycated hemoglobin* yang disebabkan karena meningkatnya proses glikosilasi Hb (Beltran Del Rio et al., 2016).

Dalam studi pendahuluan dilakukan S AlSalhi et al. (2018) dengan analisis kekuatan atom mikroskopis dan spektral pada dampak diabetes pada eritrosit, ditunjukkan bahwa kelebihan glukosa dalam darah mengarah kepada terjadinya deformasi yang signifikan dari bentuk sel darah merah dan korosi ringan pada permukaannya karena glukosa dapat melewati membran dan mengelilingi sel. Ada dua hasil abnormal yang ditemukan, salah satunya adalah sel darah merah menjadi "kembung", dan "mandi glukosa" membantu sel untuk tetap bersatu dengan istilah *roleaux formation*, karena gula adalah perekat. Kedua abnormalitas tersebut keduanya mengarah pada peningkatan viskositas dan menurunkan mobilitas sel darah merah (S AlSalhi et al., 2018).

Selanjutnya, dengan sifat glukosa yang korosif yang menyebabkan eritrosit semakin lemah dari luar dan dalam (S AlSalhi et al., 2018). Umur eritrosit menjadi lebih pendek dibandingkan dengan eritrosit orang normal hal ini berhubungan dengan kerentanan eritrosit akibat stress oksidatif. Rata-rata rentang hidup sel darah merah adalah  $80 \pm 10,9$  hari (Kim et al., 2015). Deformabilitas sel darah merah memainkan peran penting dalam fungsi utamanya, pengangkutan gas ( $O_2$  dan  $CO_2$ ) melalui sirkulasi darah. Sedikit penurunan deformabilitas sel darah merah menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam resistensi aliran mikrovaskular dan viskositas darah. Deformabilitas sel darah merah menentukan oksigen yang mencapai setiap bagian tubuh melalui kapiler yang sekecil sekitar  $3 \mu m$ . Eritrosit dimungkinkan untuk melakukannya dengan geometri mereka, viskositas sitoplasma karena adanya hemoglobin (diwakili oleh MCHC) dan viskoelastisitas membran sel (Agrawal et al., 2016). Karena pembentukan radikal bebas pada DM melalui proses glikosilasi non enzimatis yang menghasilkan produk AGEs, peningkatan aktivitas *aldose reduktase* dan *polyol pathway*, stress oksidatif dan glikosilasi oksidatif seperti dalam patogenesis diabetes melitus. Keadaan hiperglikemia pada eritrosit menyebabkan peningkatan agregasi, menurunnya deformitas, dan terjadinya glikosilasi Hb dan oksigenasi yang berkurang.



Sel darah merah memiliki sistem antioksidan yang terdiri dari antioksidan non-enzimatik dan enzimatis termasuk katalase, glutathion peroksidase, dan peroxiredoxin. Terdapat kajian ilmiah yang berkaitan dengan hubungan linier antara deformabilitas sel darah merah dan stres oksidatif sel darah merah, yang diukur dengan tingkat produk degradasi heme. Proses lain yang tidak terkait dengan stres oksidatif juga dapat menyebabkan penurunan deformabilitas pada sel darah merah tua (Kim et al., 2015).

### *Efek Diabetes Melitus terhadap Peroksidasi Lipid*

Radikal bebas yang berasal dari oksigen seperti hidroksil dan hidroperoksil telah terbukti mengoksidasi komponen membran lipid, terutama fosfolipid, dan menyebabkan peroksidasi lipid (Catalá & Díaz, 2016). Membran fosfolipid yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda dominan rentan terhadap peroksidasi. Peroksidasi lipid membran diketahui mengubah secara substansial sifat fisik bilayers lipid, khususnya, peroksidasi mengubah interaksi lipid-lipid, gradien ion, fluiditas membran, dan permeabilitas membran (Gaschler & Stockwell, 2017).

Peroksidasi lipid secara umum dapat digambarkan sebagai proses oksidasi seperti radikal bebas atau non-radikal menyerang lipid yang mengandung ikatan rangkap 2 karbon, terutama asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang merupakan unsur esensial dalam membran biologi, peroksidasi lipid melibatkan abstraksi hidrogen dari karbon, dengan penyisipan oksigen yang dihasilkan dalam radikal peroksil lipid dan hidroperoksida (Ayala et al., 2014).

Peroksidasi terhadap lipid yang terpajan oksigen tidak hanya terjadi pada makanan, namun juga pada jaringan tubuh secara *in vivo* sehingga meningkatkan risiko terhadap penyakit akibat gangguan sel. Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai yang terus menghasilkan pasokan radikal bebas sehingga terjadi peroksidasi berikutnya dan mekanisme tersebut dapat dikendalikan dengan mengurangi peroksidasi lipid (Ramana et al., 2013).

Seperti halnya reaksi radikal bebas, mekanisme peroksidasi lipid terdiri dari tiga langkah utama, inisiasi, propagasi, dan pemutusan. Tiga langkah peroksidasi lipid non-enzimatik. Uji *thiobarbituric acid* (TBA) merupakan parameter yang umum digunakan untuk mengidentifikasi *malondialdehid* (MDA) sebagai akibat terputusnya rantai asam lemak yang bersifat toksik terhadap sel. Hidrogen peroksida lipid yang terjadi pada pembentukan peroksida lipid dipecah menjadi *malonil aldehida* yang apabila dipanaskan dengan reagen asam barbiturat membentuk warna merah muda dan dapat dibaca dengan *Spectofotometer*  $\lambda$  529 nm (Christodoulou et al., 2022).

### *Antioksidan dan Sistem Proteksi terhadap Radikal Bebas*

Senyawa anti oksidan adalah senyawa pemberi elektron. Antioksidan adalah zat yang dapat mencegah atau memperlambat kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas (Sharifi-Rad et al., 2020). Pada hubungannya dengan radikal bebas, sebagaimana diketahui bahwa radikal bebas (RB) adalah atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Konsekuensi berupa

kecenderungan memperoleh elektron dari substansi lain menjadikan radikal bebas bersifat sangat reaktif (Phaniendra et al., 2015).

Radikal bebas adalah zat limbah yang diproduksi oleh sel ketika tubuh memproses makanan dan bereaksi terhadap lingkungan. Jika tubuh tidak dapat memproses dan menghilangkan radikal bebas secara efisien, oksidatif dapat terjadi dan merusak sel dan fungsi tubuh (Phaniendra et al., 2015). Radikal bebas juga dikenal sebagai spesies oksigen reaktif (ROS). ROS adalah molekul yang sangat reaktif dan dapat merusak struktur sel seperti karbohidrat, asam nukleat, lipid, dan protein serta mengubah fungsinya. Pergeseran dalam keseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang mendukung oksidan disebut "stres oksidatif" (Gupta et al., 2014).

Kajian terdahulu menyatakan bahwa radikal bebas berperan terhadap perkembangan dan komplikasi diabetes (Singh et al., 2015; Wolff, 1993), karena radikal bebas memiliki kemampuan untuk merusak lipid, protein dan DNA. Berbagai kondisi patologis diinduksi oleh stres oksidatif seperti radang sendi, DM dan kanker. Biomarker stres oksidatif pada diabetes melitus termasuk protein, lipid, dan vitamin, antioksidan enzimatik dan non-enzimatik (Ghasemi-Dehnoo et al., 2020). Radikal bebas menghasilkan proses peroksidasi lipid dalam suatu organisme. Salah satu produk akhir dari peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda dalam sel adalah *malondialdehyde* (MDA). Peningkatan radikal bebas menyebabkan kelebihan produksi MDA. Mengukur produk akhir dari peroksidasi lipid adalah salah satu tes yang paling banyak diterima untuk kerusakan oksidatif. Produk sekunder aldehid peroksidasi lipid ini umumnya diterima sebagai penanda stres oksidatif. Tingkat malondialdehyde umumnya dikenal sebagai penanda stres oksidatif dan status antioksidan (Choosong et al., 2021; Shawki et al., 2020).

### *Sistem Proteksi terhadap Radikal Bebas*

Antioksidan pertahanan lini pertama adalah kumpulan antioksidan yang bertindak untuk menekan atau mencegah pembentukan radikal bebas atau spesies reaktif dalam sel. Tiga enzim utama yaitu superoksida dismutase, katalase dan glutathione peroksidase. Enzim ini masing-masing melepaskan radikal superoksida, memecah hidrogen peroksida dan hidroperoksida menjadi molekul yang tidak berbahaya ( $H_2O_2$ /alkohol dan  $O_2$ ) (Ighodaro, 2018). Enzim-enzim tersebut bekerja sangat cepat dalam menetralkan molekul yang memiliki potensi untuk berkembang menjadi radikal bebas atau radikal bebas apa pun dengan kemampuan untuk menginduksi produksi radikal lain. Kelas ini juga termasuk ion logam protein pengikat seperti transferrin dan caeruloplasmin yang masing-masing mengkelat atau menyita besi dan tembaga, akibatnya mencegah mereka dari pembentukan radikal bebas. Bekerjanya enzim-enzim ini sangat dipengaruhi oleh mineral-mineral seperti mangan, seng, tembaga dan selenium (Dubey et al., 2020).

Antioksidan pertahanan lini kedua yaitu kelompok antioksidan yang termasuk asam askorbat, asam urat, glutathione yang hidrofilik dan alfa tokoferol (vitamin E) dan ubiquinol yang bersifat lipofilik. Peran antioksidan ini adalah menghambat inisiasi rantai dan memutus reaksi propagasi rantai, dan menetralkan dengan memecah radikal bebas melalui mekanisme transfer

elektron, dan dalam prosesnya menjadi radikal bebas sendiri tetapi dengan efek merusak yang lebih kecil (Ighodaro, 2018).

Antioksidan pertahanan lini ketiga yaitu peran yang ada setelah terjadi kerusakan akibat radikal bebas. Adanya enzim *de novo* yang memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas untuk biomolekul dan merekonstitusi membran sel yang rusak. Enzim tersebut berperan dalam perbaikan DNA, protein dan lipid yang rusak, dan mengidentifikasi, memecah dan menghilangkan protein teroksidasi, DNA dan lipid, untuk mencegah akumulasi mereka yang dapat menjadi racun bagi jaringan tubuh (Ighodaro, 2018).

Antioksidan pertahanan lini keempat yaitu mekanisme adaptasi dengan memanfaatkan sinyal yang diperlukan untuk produksi dan reaksi radikal bebas. Sinyal yang dihasilkan dari pembentukan radikal bebas menginduksi pembentukan dan pengangkutan antioksidan yang tepat ke tempat yang tepat untuk mencegah pembentukan atau reaksi radikal bebas (Ighodaro & Akinloye, 2018).

## Mengakui

Artikel reviu ini merupakan bagian dari luaran penelitian yang didanai oleh Poltekkes Kemenkes Kendari tahun.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, R., Smart, T., Nobre-Cardoso, J., Richards, C., Bhatnagar, R., Tufail, A., Shima, D., H. Jones, P., & Pavesio, C. (2016). Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique. *Scientific Reports*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep15873>
- Antwi-Baffour, S., Kyeremeh, R., Boateng, S. O., Annison, L., & Seidu, M. A. (2018). Haematological parameters and lipid profile abnormalities among patients with Type-2 diabetes mellitus in Ghana. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0926-y>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Beltran Del Rio, M., Tiwari, M., Amodu, L. I., Cagliani, J., & Rodriguez Rilo, H. L. (2016). Glycated Hemoglobin, Plasma Glucose, and Erythrocyte Aging. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(6), 1303–1307. <https://doi.org/10.1177/1932296816659885>
- Catalá, A., & Díaz, M. (2016). Editorial: Impact of Lipid Peroxidation on the Physiology and Pathophysiology of Cell Membranes. *Frontiers in Physiology*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00423>
- Ceriello, A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 26(5), 1589–1596. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1589>
- Choosong, T., Chootong, R., Sono, S., & Noofong, Y. (2021). Urinary Malondialdehyde as a Biomarker of Type 2 Diabetes Mellitus Treatment in the



- Primary Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Journal of Primary Care & Community Health*, 12, 21501327211039987. <https://doi.org/10.1177/21501327211039987>
- Christodoulou, M. C., Orellana Palacios, J. C., Hesami, G., Jafarzadeh, S., Lorenzo, J. M., Domínguez, R., Moreno, A., & Hadidi, M. (2022). Spectrophotometric Methods for Measurement of Antioxidant Activity in Food and Pharmaceuticals. *Antioxidants*, 11(11), 2213. <https://doi.org/10.3390/antiox11112213>
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42 Suppl 1, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7644. <https://doi.org/10.3390/ijms22147644>
- Dubey, P., Thakur, V., & Chattopadhyay, M. (2020). Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*, 12(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/nu12061864>
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- Ghasemi-Dehnoo, M., Amini-Khoei, H., Lorigooini, Z., & Rafieian-Kopaei, M. (2020). Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(10), 431. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.291036>
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA.HA.110.223545>
- Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J., & Dash, S. K. (2018). Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 306–328. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>
- Giugliano, D., Ceriello, A., & Paolisso, G. (1996). Oxidative Stress and Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Care*, 19(3), 257–267. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.3.257>
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Gupta, P. K., & Pakuwal, U. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(11), 4405–4409. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4405>
- Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 656–662. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Kim, J., Lee, H., & Shin, S. (2015). Advances in the measurement of red blood cell deformability: A brief review. *Journal of Cellular Biotechnology*, 1(1), 63–79. <https://doi.org/10.3233/JCB-15007>

- Kitada, M., Zhang, Z., Mima, A., & King, G. L. (2010). Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(3), 77–89. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00018.x>
- Kumawat, M., Singh, I., Singh, N., Singh, V., & Kharb, S. (2012). *Lipid Peroxidation And Lipid Profile In Type II Diabetes Mellitus*. <http://www.webmedcentral.com/>
- Matough, F. A., Budin, S. B., Hamid, Z. A., Alwahaibi, N., & Mohamed, J. (2012). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(1), 5–18. <https://doi.org/10.12816/0003082>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Ramana, K. V., Srivastava, S., & Singhal, S. S. (2013). Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, e583438. <https://doi.org/10.1155/2013/583438>
- S AlSalhi, M., Devanesan, S., E AlZahrani, K., AlShebly, M., Al-Qahtani, F., Farhat, K., & Masilamani, V. (2018). Impact of Diabetes Mellitus on Human Erythrocytes: Atomic Force Microscopy and Spectral Investigations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2368. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112368>
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00694>
- Shawki, H. A., Elzehery, R., Shahin, M., Abo-hashem, E. M., & Youssef, M. M. (2020). Evaluation of some oxidative markers in diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetology International*, 12(1), 108–117. <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00450-w>
- Singh, R., Devi, S., & Gollen, R. (2015). Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: Larger-than-life. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 31(2), 113–126. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2558>
- Viskupicova, J., Blaskovic, D., Galiniak, S., Soszyński, M., Bartosz, G., Horakova, L., & Sadowska-Bartos, I. (2015). Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes in vitro. *Redox Biology*, 5, 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.011>
- Wolff, S. P. (1993). Diabetes mellitus and free radicals: Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *British Medical Bulletin*, 49(3), 642–652. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072637>

## Catatan kaki

**Pernyataan Konflik Kepentingan:** Para penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan pihak manapun.

**Kontribusi Penulis:** FEH (Konseptualisasi, Metodologi, Kurasi data, Penyiapan naskah - draft); RY (Konseptualisasi, Metodologi, Sumberdaya, Kurasi data, Penyiapan naskah - draft, Penyiapan naskah - reviu & pengeditan).

**Berbagi Data:** Tidak terdapat data yang relevan untuk dibagikan.

**Catatan Penerbit:** Poltekkes Kemenkes Kendari menyatakan tetap netral sehubungan dengan klaim atas perspektif atau buah pikiran yang diterbitkan.

## **Author notes**

reniyunus82@gmail.com