

DAFTAR ISI

Penelitian	Judul dan Sinopsis	Halaman
Endang Sawitri	<p>Judul: Pola Histopatologik dan Sebaran Umur Kanker Serviks di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD A. W. Syahrane Samarinda</p> <p>Sinopsis: Kanker serviks yang terbanyak adalah jenis karsinoma sel squamous dengan tipe paling sering merupakan tipe karsinoma tanpa keratinisasi. Ini berarti prognosis penderita kanker serviks di daerah Kalimantan Timur pada umumnya dan Samarinda pada khususnya bisa dikategorikan buruk karena sebagian besar kasus yang ada merupakan karsinoma invasif. Insidens kanker serviks ini banyak terjadi pada kelompok umur produktif dengan puncaknya paling sering pada kelompok umur 31-45 tahun.</p>	1-7
Maria Nindatu, dkk	<p>Judul: Efek Biolarvasida Ekstrak Etanol Biji Hutun Terhadap Mortalitas Larva <i>Anopheles maculatus</i> (Diptera: Anophelidae) In Vitro</p> <p>Sinopsis: Ekstrak etanol biji hutun (<i>B. Asiatica</i>) memiliki aktivitas larvasidal terhadap larva nyamuk <i>Anopheles maculatus</i> dengan nilai LC_{50} sebesar 0,061% dan semakin tinggi konsentrasi ekstrak biji hutun maka semakin tinggi pula mortalitas nyamuk <i>anopheles maculatus</i> stadium larva.</p>	8-15
Rosaniya E. Rehiara	<p>Judul: Pengaruh Fotoperiode Pralahir dan Pascalahir Terhadap Jumlah Lapisan Sel Spermatogenik Testis Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.)</p> <p>Sinopsis: Jumlah lapisan sel-sel spermatogenik <i>Rattus norvegicus</i> L. umur 35 hari semakin rendah sejalan dengan semakin meningkatnya umur kebuntingan induk. Jumlah lapisan sel-sel spermatogenik tertinggi diperoleh setelah perlakuan fotoperiode panjang pralahir dan pascalahir dengan umur kebuntingan induk hari ke 1.</p>	16-22
Pieter Kakisina	<p>Judul: Suatu Kajian Mekanisme Maturasi Oosit</p> <p>Sinopsis: Maturasi sitoplasma dan inti oosit selama perkembangan pra-ovulasi dapat dipandang sebagai sesuatu yang terpisah. Penentuan aktivitas MPF digunakan sebagai indikator maturasi sitoplasma oosit dan aktivitasnya dipicu oleh penurunan cAMP. Maturasi inti ditandai dengan pecahnya selubung inti atau vesikula germinalis yang dipicu oleh hormon LH. Protein kinase oosit yang spesifik yaitu c-mos, berperan penting dalam meng-upregulasi aktivitas MPF pada berbagai tahap maturasi oosit akhir (kelanjutan maturasi meiosis, penghambatan replikasi DNA antar meiosis I dan II serta pemeliharaan oosit pada perhentian metafase II hingga dibuahi). Protein kinase Rsk juga tampak berperan penting selama siklus sel meiosis karena berperan serta pada entri meiosis I dan dapat mendownregulasi S-phase antara meiosis I dan II. Kelompok kinase lain yang berperan penting dalam mendorong resumsi meiosis adalah mitogen-activated protein kinases (MAPK) yang memfosforilasi protein sitoskeleton dan lamina nukleus dalam pembelahan sel meiosis.</p>	23-38
Ruslin Hadanu	<p>Judul: Senyawa Baru Potensial Antimalaria Turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin: Sintesis dan Uji Aktivitas</p> <p>Sinopsis: Sintesis senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin dari bahan dasar 1,10-fenantrolin monohidrat melalui 2 tahap reaksi yang menghasilkan 5-bromo-1,10-fenantrolin, 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat, dan 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai rendemen berturut-turut sebesar 74,11%, 94,24% dan 86,36% dan senyawa yang mempunyai aktivitas antiplasmodium paling tinggi pada seri senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin adalah 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai nilai $IC_{50} = 0,06 \pm 0,04$ μM terhadap strain FCR-3 dan mempunyai nilai $IC_{50} = 0,03 \pm 0,01$ μM terhadap strain D10 <i>P. falciparum</i> dan hampir setara dengan aktivitas antimalaria klorokuin.</p>	39-46

nama ini bisa sll g. sebagai : Terutama bebede

Dorta Simamora dan Loeki Enggar Fitri	<p>Judul: Antioksidan Pada Infeksi Malaria</p> <p>Sinopsis: Penggunaan antioksidan yang tepat pada infeksi malaria menunjukkan percepatan kesembuhan, adanya perbaikan pada eritrosit, penurunan parasitemia, penurunan aktivitas radikal bebas dan peningkatan aktivitas magrofaq dan fungsi fagositosis. Diketahui bahwa antioksidan eksogen seperti vitamin A, vitamin C vitamin E, NAC dan riboflavin dapat digunakan sebagai <i>adjunctive /supporting</i> terapi pada infeksi malaria yang akut maupun yang kronis.</p>	47-56
Martha Kaihena dan Meske Ferdinandus	<p>Judul: Kelimpahan Bakteri Pada Daging Ayam Ras Yang Dijual di Pasar Tradisional Mardika Ambon</p> <p>Sinopsis: Kelimpahan bakteri pada daging ayam ras yang dijual di pasar tradisional Mardika Ambon telah terkontaminasi dengan nilai total bakteri yakni $4,54 \times 10^5$ CFU (<i>Colony Forming Unit</i>) per gram dan kelimpahan bakteri pada daging ayam ras yang dijual di pasar tradisional Mardika Ambon telah berada di atas ambang batas maksimum cemaran mikroba yang ditetapkan oleh SNI : 01-6366-2000 yaitu sebesar 1×10^4 CFU (<i>Colony Forming Unit</i>) per gram.</p>	57-63
Theopilus W. Watuguly, dkk	<p>Judul: Model Psikobiologis Tumor Secara Umum: Pembahasan Ditinjau dari Aspek Biologis</p> <p>Sinopsis: Heterogenitas biologis yang sangat heterogen pada tumor manusia menunjukkan bahwa tidaklah mungkin untuk membuktikan faktor psikologis yang memiliki peran yang independen dalam perkembangan tumor. Namun, pertumbuhan organisme secara keseluruhan dan bagian konstituennya berada dibawah kontrol hormonal. Respon psikologis, terutama tanggapan emosional, menyebabkan perubahan pada banyak jaringan melalui pelepasan hormon stress limbik-hipotalamik-pituitari. Kanker adalah gangguan pertumbuhan sel yang melibatkan ketidakseimbangan di dalam regulasi jaringan normal. Oleh karena itu, cukup beralasan untuk mengungkapkan bahwa mekanisme psikoneuroendokrin memiliki peranan di dalam perkembangan kanker.</p>	64-82
I Nengah Kundera	<p>Judul: Crude Extract of Alkaloid Jackfruit Flowers (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk) Expression towards Outer Membrane Protein (OMP) virulence <i>salmonella</i> typhi</p> <p>Sinopsis: Alkaloid ekstrak bunga <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk., memiliki efikasi antibakteri terhadap <i>Salmonella</i> Typhi. Konsentrasi optimal daya antibakteri alkaloid berdasarkan MIC/MBC pada konsentrasi < 30%, karena pada konsentrasi ini mampu menghambat atau membunuh sel bakteri <i>Salmonella</i> Typhi. Beberapa ekspresi profil protein OMP yang dimiliki <i>Salmonella</i> Typhi yaitu : protein 34,5 Kda, 376,5 kDa, dan 38.5 kDa. Selain itu masih ada beberapa protein yang dikelompokkan protein mayor dengan BM 19 kDa -144 kDa. Belum ditemukan adanya perubahan ekspresi <i>outer membrane protein</i> (OMP) faktor virulensi bakteri <i>Salmonella</i> Typhi yang terpapar alkaloid, karena sesuai target penelitian ini akan diperoleh hasilnya pada riset tahap ke-2.</p>	83-91
Hamdi Mayulu	<p>Judul: Tinjauan Perkembangan Kemajuan Bioteknologi Menurut Aspek Etika, Sosial dan Hukum.</p> <p>Sinopsis: Melalui dukungan dan kemajuan bioteknologi, pemanfaatan komponen asal binatang, baik berupa jaringan, sel-sel atau organ tertentu untuk ditransplantasikan ke tubuh manusia yang sampai kini masih diupayakan oleh para ilmuwan, telah memberikan secercah harapan dalam mengatasi keterbatasan organ yang dibutuhkan puluhan ribu penderita. Pendapat mengenai teknologi transgenik sampai saat ini masih terpecah dua, yakni pro dan kontra. Transgenik memang menjanjikan sebagai solusi masalah pangan, pengobatan, dan masih banyak hal lain, mengingat efeknya terhadap lingkungan bisa membahayakan maka semestinya dilakukan secara hati-hati. Kepentingan moral dan hukum dalam mengklasifikasikan penemuan baru terhadap kehidupan manusia ataupun yang bukan manusia haruslah berpegang pada standar kehati-hatian yang tinggi. Walaupun secara tegas bukti status etika moral dapat memproteksi tetapi hal ini tidak dapat diukur atau dibuktikan secara nyata dalam semua kasus.</p>	92-99

Handwritten notes at the bottom of the page, including a signature and some illegible text.

ANTIOKSIDAN PADA INFEKSI MALARIA

Dorta Simamora^{a)}, Loeki Enggar Fitri^{b)}

^{a)}Jurusan Biologi Universitas Satya Wyata Mandala Nabire-Papua

^{b)}Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

Diterima 06 September 2009/Disetujui 11 Oktober 2009

Abstract

Antioxidant is molecule or compound which can give electron (electron donor). Antioxidant system protects tissue from free radical negative effect by neutralizing free radicals and other reactive species. Free radical is relating to pathology of malaria. Administration of antioxidant like vitamin E, ascorbic acid, vitamin A, and riboflavin is expected to be able to reduce free radical activity in malaria infection reducing the degree of parasitemia, decreasing of cells apoptosis and faster healing.

Keywords: antioxidant, malaria infection

Abstrak

Antioksidan merupakan molekul atau komponen yang dapat melepaskan elektron (donor elektron). Sistem antioksidan melindungi jaringan dari pengaruh negatif dari radikal bebas dengan penetralisasian radikal bebas dan reaksi spesies lainnya. Radikal bebas berkaitan dengan patologi malaria. Berbagai antioksidan seperti vitamin E, asam ascorbit, vitamin A dan riboflavin yang diperkirakan mampu mengurangi aktivitas radikal bebas dalam infeksi malaria dan mengurangi tingkat parasitemia, menurunkan apoptosis dan mempercepat penyembuhan.

Kata kunci: antioksidan, infeksi malaria

PENDAHULUAN

Radikal-radikal bebas dan spesies nonradikal reaktif yang diderivasi dari radikal terdapat dalam sel-sel dan jaringan-jaringan biologis pada konsentrasi-konsentrasi rendah namun masih tetap dapat diukur. Konsentrasi radikal bebas ditentukan oleh keseimbangan antara kecepatan produksi

mereka dengan kecepatan pembersihannya (*clearance*) oleh berbagai senyawa-senyawa dan enzim-enzim antioksidan (Sies, 1993; Halliwell & Gutteridge, 1999).

Halliwell dan Gutteridge (1999) telah mendefinisikan antioksidan sebagai zat yang pada konsentrasi yang relatif rendah, mampu bersaing dengan

substrat lain yang dapat dioksidasi, sehingga secara signifikan menghambat atau menunda oksidasi dari substrat tersebut. Definisi ini termasuk enzim SOD, *glutathione peroxidase* (GPx), dan *catalase*, begitu pula dengan senyawa-senyawa nonezimatik seperti *á-to-copherol* (vitamin E), *á-carotene*, *ascorbate* (vitamin C), dan *glutathione*.

Pada kasus malaria antioksidan sangat diperlukan. Parasit mendegradasi hemoglobin eritrosit inang 25 sampai 80% dan mengasamkan serta mendegradasi organela-organela di *food vacuola* (Goldberg, 1993). Pada proses degradasi hemoglobin enzim-enzim juga mengkatalisasi detoksifikasi heme *ferriprotoporphylin IX* (FP IX) menjadi hemozoin dan melepaskan radikal bebas, Dengan demikian diperlukan antioksidan sebagai *scavenger*. Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antioksidan sebagai terapi penunjang akan membantu percepatan kesembuhan bagi penderita malaria (Fitri *et al.*, 2001; Iskandar, 2005).

Mekanisme Pertahanan Antioksidan

Antioksidan adalah molekul atau senyawa yang dapat memberi elektron (*electron donor*). Berdasarkan cara kerjanya dibedakan menjadi antioksidan enzimatik dan non enzimatik, berdasarkan sifatnya ada yang hidrofilik seperti vitamin C dan ada yang lipofilik seperti vitamin E. Berdasarkan asalnya ada yang berasal dari dalam tubuh sendiri disebut antioksidan endogen dan ada yang berasal dari luar tubuh disebut antioksidan eksogen (De Vries & De Flora, 1993). Antioksidan endogen dikelompokkan menjadi: (i) *Antioksidan primer*: Antioksidan ini bekerja untuk mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru, dengan mengubah radikal bebas yang ada menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya, sebelum radikal bebas ini sempat bereaksi. Contoh antioksidan ini adalah enzim SOD (*superoxide dismutase*) yang berfungsi sebagai pelindung hancurnya sel-sel dalam tubuh serta mencegah proses peradangan karena radikal bebas. Enzim SOD sebenarnya sudah ada dalam tubuh kita, namun bekerjanya membutuhkan bantuan zat-zat gizi mineral seperti Mn, Zn, dan Cu. (ii) *Antioksidan*

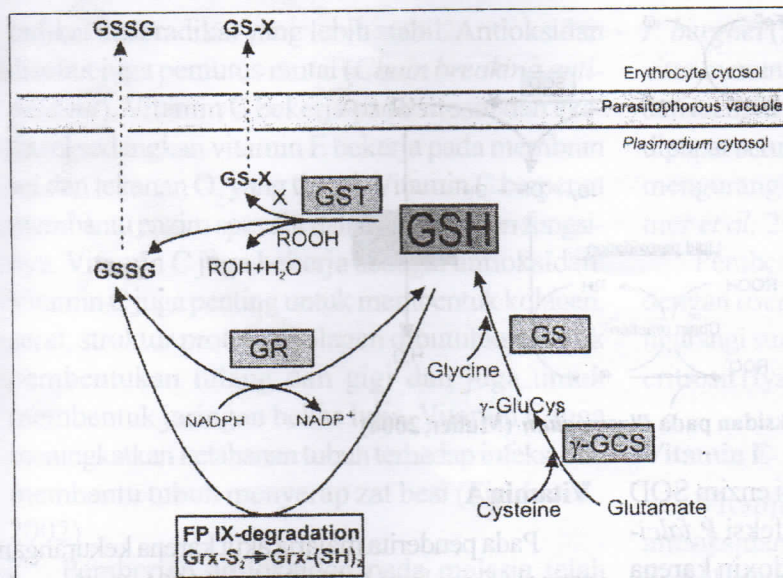
sekunder: Antioksidan ini berfungsi menangkap senyawa serta mencegah terjadinya reaksi berantai. Contoh antioksidan sekunder: vitamin E, vitamin C, beta karoten, asam urat, bilirubin, dan albumin. Antioksidan jenis ini dapat memperbaiki kerusakan sel-sel dan jaringan yang disebabkan radikal bebas. Contoh enzim yang memperbaiki DNA (*Deoxyribosa nucleic acid*) pada inti sel adalah metionin *sulfoxidant reductase*. Adanya enzim-enzim perbaikan DNA ini berguna untuk mencegah penyakit misalnya kanker (Halliwell dan Gutteridge, 1999).

Muller (2004), secara normal tubuh membentuk sistem pertahanan antioksidan enzimatis dan non enzimatis yang cukup terhadap beban oksidasi yang berasal dari intraseluler maupun ekstraseluler yang bertujuan untuk mencegah akumulasi oksiradikal dan peroksidasi. Superoksida akan dirubah menjadi H_2O_2 dengan keberadaan SOD membentuk H_2O . Hidrogen peroksida akan dirubah menjadi $2H_2O$ oleh katalase dan GSH diubah menjadi GSSG, oleh GPx. Hoidal (1991) dan Herwaarden (1990). Pertahanan antioksidan ekstraseluler lain yang juga penting adalah:

- Fe misalnya seruloplasmin, suatu serum antioksidan yang mempertahankan Fe dalam bentuk ferri (Fe^{3+}).
- Transferin, asam urat dan haptoglobulin merupakan zat yang mencegah reaksi radikal berkat adanya logam Cu, Fe, Mn dan Zn.
- Albumin dapat mencegah inaktivasi oksidatif *ál antitripsin* di dalam serum.

Antioksidan enzimatik meliputi SOD, katalase, GPx dan glutathione reduktase (GRD). Superoksida dismutase adalah enzim yang menangkap (*scavenge*) superoksida melalui reaksi dismutasi yang cepat. Terdapat tiga isoform SOD, yaitu manganese SOD, *copper/zinc* SOD dan ekstraseluler SOD. Katalase terdapat di peroksisom karena organela tersebut mengandung H_2O_2 yang besar dibandingkan pada mitokondria dan sitosol (Hoidal, 1991; Herwaarden, 1990).

Untuk melawan stres oksidatif malaria, parasit dilengkapi dengan sistem pertahanan antioksidan, diantaranya adalah GSH, SOD, tioredoksin (Trx)



Gambar 1. Metabolism GSH pada *Plasmodium* (Muller, 2004)

dan glutaredoksin (Grx) (Muller, 2004; Becker *et al.*, 2003).

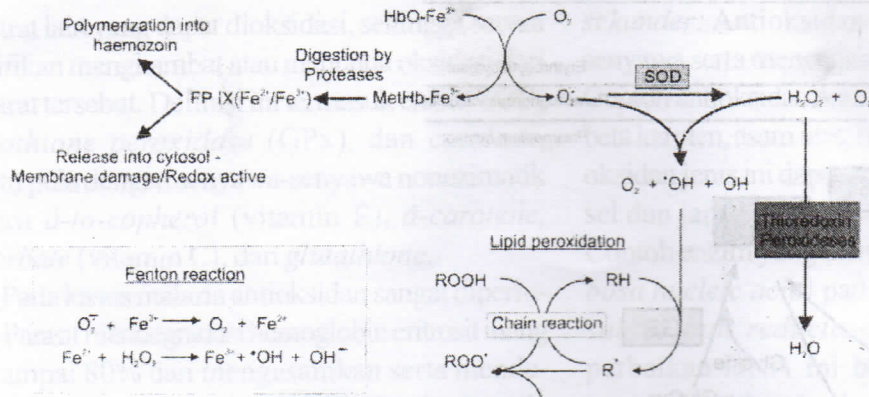
Glutathione merupakan tripeptide (γ -glutamyl-cysteinyl-glycine) dan antioksidan thiol utama yang ditemukan hampir di semua sel aerob. Pada siklus GSH antara *oxidized* terjadi *detoxifies hydroperoxides*, yang tereduksi bersama glutathione peroxidase yang setara dengan NADPH dan glutathione reductase. Dalam meresponi stress oksidatif pada sel, sel mengalami reaksi enzimatik dengan memperoleh GSH melalui pembentukan GSH terkonjugasi pada komponen elektrofilik atau melalui pembentukan GSSG. Kadar GSH akan dipertahankan melalui sintesis pada reduksi enzimatik saat pembentukan disulfide, GSSG, penggunaan glutathione reductase/sistem NADPH (Griffith, 1999)

Glutathione peroxidase mengkatalis reaksi reduksi peroksid organik (ROOH) dan berpotensi membentuk ROS di dalam sel. Glutathione yang merupakan antioksidan nonenzimatik memberikan ekuivalen reduksi yang diperlukan oleh glutathione peroxidase untuk mengeluarkan reduksi peroksida organik membentuk alkohol dan air. *Glutathione reductase* merupakan enzim yang memiliki afinitas tinggi terhadap H_2O_2 serta penting untuk mempertahankan kadar H_2O_2 di dalam sel tetap rendah karena kadar katalase intraselulernya yang rendah (Kelly, *et al.*, 1998)

Glutathione reductase akan mereduksi GSSG dengan adanya NADPH untuk membentuk GSH merupakan antioksidan endogen yang penting di dalam sel (Gambar 1.) (Muller, 2004). Mitochondria tidak dapat mensintesa GSH tetapi mengimportnya dari sitosol menggunakan protein karier (Kelly, *et al.*, 1998).

Mekanisme Pertahanan Antioksidan pada Plasmodium

Reactive oxygen species pada infeksi *P. falciparum* terutama terbentuk selama siklus intra-eritrositik pada pencernaan hemoglobin inang di vakuola makanan dari parasit. Heme bebas (FP IX) 90% dilepaskan dari pencernaan hemoglobin membentuk hemozoin melalui proses *biomineralized*; (Egan, *et al.*, 2002). Lima puluh persen FP IX yang bebas dilepaskan dari *vakuola makanan* ke sitosol parasit yang bertujuan untuk merusak membran melalui reaksi redoks dan membentuk anion superoksid pada kompartemen parasit (Zhang, *et al.*, 1999). Anion superoxide terbentuk dari oksidasi heme dalam hemoglobin melalui detoksifikasi SOD membentuk H_2O_2 . Secara spontan H_2O_2 akan membentuk radikal hidroksil karena kehadiran Fe yang bebas melalui reaksi Fenton. Reaksi radikal yang tinggi akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid.



Gambar 2. Mekanisme pertahanan antioksidan pada *Plasmodium* (Muller, 2004)

Hydrogen peroksida melalui katalisasi enzim SOD yang direduksi menjadi H₂O. Pada infeksi *P. falciparum* terbentuk peroksidase thioredoxin karena parasit kekurangan katalase dan glutation peroksidase, juga terbentuk FP IX, HbO-Fe²⁺, oksihemoglobin yang berisi ferriprotoporphyrin IX; MetHb-Fe³⁺, methemoglobin yang berisi ferroprotoporphyrin IX; (lihat gambar 2.) (Muller, 2004).

Glutathione (GSH)

Glutathione merupakan tripeptide (*L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine*) dari kelompok sulfhydryl yang berfungsi kuat dalam menginaktivasi senyawa elektrophilik reaktif, melindungi sel terhadap oksidan dan sinyal transduksi (Wiser, 2006). Glutathione juga merupakan substrat yang mengkatalisasi enzim untuk mengurangi radikal bebas. Glutathione merupakan antioksidan bersifat *scavenger* hidrofilik yang ditemukan di sitosol, mitokondria dan nukleus. Fungsi GSH adalah sebagai antioksidan dan melibatkan proses enzimatik dan nonenzimatik. Produksi radikal bebas dominan ada di mitokondria. Prekursor pembentukan antioksidan GSH berasal dari NAC, karena NAC juga dapat bertindak langsung sebagai antioksidan sendiri mendonorkan atom H (Bozdech and Ginsburg, 2004).

Pada sistem imun glutathione berperan penting di dalam pertahanan antioksidan, untuk melindungi tubuh dari kerusakan selama stres oksidatif sebagai respon imun serta akan mensupport proliferasi T-Cell. Sintesa dari GSH ini hanya terbatas dalam hati (Grimble, 2006)

Vitamin A

Pada penderita malaria akut karena kekurangan retinol (Thurnham & Singkamani 1991; Davis *et al.*, 1998) terdapat hubungan yang terbalik antara vitamin A dengan jumlah parasitemia dari *Plasmodium falciparum* (Sturchler, *et al.*, 1987). Mekanisme penurunan retinol pada penderita malaria belum diketahui. Selama infeksi terjadi malabsorpsi karoten, diikuti melemahnya fungsi hepatic (Davis, *et al.*, 1993) hal ini sebagai respon pada fase akut karena konsentrasi vitamin A yang rendah pada penderita malaria (Thurnham & Singkamani, 1991). Penelitian telah dilakukan untuk melihat hubungan antara konsentrasi lipid plasma dengan antioksidan terlarut (retinol dan α -tokoferol) pada penderita malaria. Uji tersebut dijadikan sebagai indikator untuk mengetahui apakah kondisi tersebut terkait dengan malaria berat, fase respon akut, keterlibatan hepatic, oxidant stress, kapasitas karier protein, status nutrisi plasma dari anak-anak penderita malaria falciparum (Das, *et al.*, 1996).

Pemberian vitamin A pada penderita malaria sangat menguntungkan karena dapat meningkatkan nonopsonisasi pada eritrosit terkait dengan fagositosis yang dimediasi oleh CD36 reseptor *citoadherence* serta mengatur aktivasi *receptor retinoic X receptor* proliferasi peroksisom untuk menekan sekresi TNF α (Serghides & Kain, 2002).

Vitamin C

Vitamin C dan E merupakan antioksidan yang dapat memutus reaksi rantai menjadi senyawa non

radikal atau radikal yang lebih stabil. Antioksidan disebut juga pemutus rantai (*Chain breaking antioxidant*). Vitamin C bekerja pada sitosol dan ekstrasel sedangkan vitamin E bekerja pada membran sel dan tekanan O_2 yang tinggi. Vitamin C berperan membantu enzim spesifik dalam melakukan fungsinya. Vitamin C juga bekerja sebagai antioksidan. Vitamin C juga penting untuk membentuk kolagen, serat, struktur protein. Kolagen dibutuhkan untuk pembentukan tulang dan gigi dan juga untuk membentuk jaringan bekas luka. Vitamin C juga meningkatkan ketahanan tubuh terhadap infeksi dan membantu tubuh menyerap zat besi (Field *et al.*, 2002)

Pemberian antioksidan pada malaria telah banyak dilaporkan. Fitri, *et al.*, (2001) menyatakan pemberian kombinasi klorokuin dengan vitamin C pada mencit yang diperlakukan malaria menunjukkan adanya kesembuhan/penurunan parasitemia yang lebih besar dibanding mencit yang hanya diterapi dengan klorokuin. Demikian pula dengan kombinasi klorokuin dan vitamin C memberikan efek peningkatan fungsi fagositosis sel makrofag peritoneal dan percepatan kesembuhan dari mencit yang diinfeksi

P. berghei (Fitri, *et al.*, 2003). Penelitian secara in vitro menunjukkan bahwa pemberian *ascorbic acid* dan *tocopherol* pada kultur endotel (HUVEC) yang dipapar serum penderita infeksi *P. falciparum* dapat mengurangi apoptosis pada sel-sel endotel (Hemmer *et al.*, 2005).

Pemberian terapi klorokuin yang dikombinasi dengan *ascorbic acid* pada hewan coba dapat mengurangi stres oksidatif dan menstabilkan membran eritrosit (Iyawe, Onigbinde, 2004).

Vitamin E

Vitamin E (D- α tocoferol) merupakan antioksidan yang mencegah reaksi berantai yang berkelanjutan yaitu sebagai antioksidan pemutus rantai reaksi (*chain breaking antioxidant*) pada jaringan, eritrosit dan plasma. Vitamin E dalam membran sel akan mencegah perbanyakan reaksi radikal bebas pada fosfolipid. Vitamin E membantu menstabilkan membran sel, mengatur reaksi oksidasi dan melindungi vitamin A. Dalam peranannya sebagai antioksidan, vitamin E mempunyai pengaruh besar terhadap sel, seperti sel darah merah dan sel darah putih yang melewati paru-paru. Vitamin E

Tabel 1. Mekanisme Vitamin C Pada Fungsi Imun (Field, *et al.*, 2002)

Fungsi	Mekanisme
Antioksidan (mencegah level ROI dan pengaruh yang negatif pada fungsi imun yang bervariasi)	Mencegah ROI-aktivasi dependen pada faktor transkripsi NFkB yang ekspresi regulasi dari sitokin proinflammatory seperti IL-1 dan TNF- α . ROI yang menurun memediasi kerusakan DNA limposit.
Menurunkan T sel death (hipotesa pada bloking apoptosis sehingga menambah imunitas)	Menurunkan oksidized nonenzimatis vitamin E, membantu regenerasi antioksidan yang penting pada lipid yang larut (pengaruhnya pada fungsi imun tidak dapat dipungkiri) Asam askorbat pada kultur menurunkan T cell death: mengindus Ag T cell death faktor penarikan cell death pada pertumbuhan spontan dan mengindus steroid death.
Meningkatkan aktivitasNK (menekan individu)	Mempertinggi kemampuan efektor T sel memasuki fase S Meng-upregulasi protein kinase C
Mempropos mekanisme immunostimulatory yang lain	Meningkatkan level siklus nukleotida intraseluler Memodulasi sintesa prostaglandin. Antagonis pada interaksi immunosupresi antara histamin dan leukosit

Tabel 2. Mekanisme Pengaruh Vitamin E Pada Fungsi Imun (Field *et al.*, 2002)

Fungsi	Mekanisme
Vitamin E	Mencegah peroksidasi lipid dan perusakan membran sel.
Antioksidan	Menurunkan pembentukan PGE2 dengan memodulasi kaskade asam arachidonic melalui inisiasi lipoxygenase dan atau cyclooxygenase
Menurunkan immunosupresi	Stabilisasi membran, menyebabkan proporsi CD4 + CD8 meningkat, melalui sel T akan mempertinggi binding APC pada sel-sel T yang imature melalui adanya peningkatan pada ekspresi ICAM-1
Maturasi limposit	

dapat menghambat ekspresi molekul adhesi dan interaksi leukosit-endotel, baik melalui aktivitas *scavenging* ROS, maupun melalui inhibisi aktivitas PKC (Protein kinase) yang berhubungan dengan pembentukan ROS. Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan yang paralel antara penghambatan aktivitas PKC dengan penurunan pembentukan ROS pada leukosit yang diberi vitamin E.

Pada membran eritrosit, vitamin E melindungi eritrosit dari hemolisis (Flohe, *et al.*, 1999 ; Ikeda *et al.*, 2002). Membran eritrosit terdiri dari dua bagian penting yaitu lapisan lipid bilayer dan sitoskeleton. Lipid bilayer mengandung protein struktural dan protein kontraktil. Membran eritrosit terdiri dari 50% protein, 40% lipid dan 10% karohidrat. Pemberian vitamin E dikombinasikan dengan wijen pada tikus yang diperlakukan hiperkolesterol menyebabkan terjadinya penurunan pada jumlah (%) eritrosit abnormal dan penurunan jumlah (%) hemolisis, juga menyebabkan penurunan pada kadar MDA (Widajati, 2004)

Selanjutnya, hasil penelitian yang dilakukan oleh Miawati (2002) menunjukkan bahwa semakin tinggi status vitamin E hewan coba, semakin tahan terhadap *Plasmodium berghei* namun efektifitas artemisinin akan semakin menurun dengan status vitamin E yang semakin tinggi. Pemberian vitamin E bersamaan dengan pengobatan Artemisin ternyata menghambat daya kerja obat tersebut. Hal ini terjadi karena sifat kerja dari artemisin dan vitamin E yang berlawanan. Vitamin E pada eritrosit berfungsi

untuk mempertahankan membran, sebaliknya artemisin bekerja untuk merusak membran.

N-acetyl cystein

N-acetyl cysteine merupakan antioksidan kelompok thiol, sebagai prekursor GSH pada terapi bagi penderita malaria. NAC ini juga dapat mengkonverse sitotoksik (Delneste, *et al.*, 1997). Komponen NAC dapat menghambat *Tumour Necrosis factor (TNF)* sehingga dapat mencegah terjadinya *cytoadherence*. Pada patogenesis malaria TNF dan *cytoadherence* ini berimplikasi sebagai penyebab terjadinya komplikasi pada malaria (Watt, *et al.*, 2002). NAC akan menghambat pelepasan TNF dan sangat *potent* sebagai *scavenger* terhadap radikal bebas yang bersifat toksik yang diproduksi sebagai respon terhadap pelepasan TNF (Zimmerman *et al.*, 1989). Hal ini ditunjukkan melalui pemberian NAC pada hewan model yang diperlakukan dengan malaria berat (Smilkstein, *et al.*, 1988). Pemberian NAC pada penderita malaria menunjukkan percepatan kesembuhan (Watt, *et al.*, 2002)

Keberhasilan NAC dalam menekan derajat parasitemia dipengaruhi oleh faktor imunitas tubuh, baik imunitas seluler maupun imunitas humoral. NAC mempengaruhi sistem ini melalui peranannya dalam memproduksi glutation intraseluler. NAC sebagai imunostimulator mempengaruhi sistem imun melalui peranannya dalam memproduksi glutation intraseluler. Glutacion intraseluler memiliki pengaruh kuat

terhadap fungsi sel limfosit T dan limfosit B (Holdines, 2004). Sel B memproduksi antibodi dan bertanggung jawab dalam respon imun humoral sedangkan sel T membantu produksi antibodi, sekresi interferon dan limfokin lainnya serta bertanggung jawab dalam *cell mediated response* (Paswater, 2004)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Iskandar (2005) menunjukkan adanya efek sinergis dari klorokuin dan NAC dalam menurunkan derajat parasitemia, menurunkan aktivitas radikal bebas dan terdapat efek potensiasi dalam meningkatkan aktifitas makrofag peritoneal mencit yang diinfeksi dengan *P. berghei*.

N-Acetyl Cysteine dapat berfungsi sebagai antioksidan karena dapat diubah menjadi cysteine yang merupakan protein sulfhidril groups. Adanya gugus sulfhidril ini menjadikan cysteine dapat menjadi donor elektron bagi oksidan terutama radikal hidrosil. Berdasarkan sifat tersebut maka cysteine dapat menjadi antioksidan dengan cara; *pertama*, sebagai antioksidan pencegah. Antioksidan dapat mencegah timbunan radikal hidrosil (OH*) dengan mengkatalisnya menjadi H₂O (Tjokroprawiro, 1993). *Kedua* sebagai antioksidan pemecah rantai. Cysteine bersifat hidrofilik dan berperan dalam sitosol dan cairan ekstrasel. Cysteine dapat bereaksi dengan vitamin E yang terdapat di sitosol. *Ketiga* cysteine dapat meningkatkan kadar glutathione perokside pada sel, sehingga dapat meningkatkan kadar antioksidan yang lain. Dalam metabolismenya, cysteine yang dihasilkan akan memasuki jalur metabolisme glutathione dan meningkatkan kadar GSH. Cysteine merupakan antioksidan yang larut dalam air, serta dapat ditemukan dalam intra maupun ekstraseluler (Halliwell & Gutteridge, 1999)

Kombinasi klorokuin dan NAC memberi efek sinergi terhadap derajat parasitemia, karena klorokuin akan membunuh parasit, sedangkan NAC menghambat pertumbuhan parasit, dengan demikian eliminasi *Plasmodium* pada kelompok ini lebih cepat. Sifat antioksidan NAC juga dapat membantu eliminasi parasit (Iskandar, 2005). Treeprasertsuk *et al.*, (2003) melaporkan bahwa pemberian NAC dapat menurunkan gejala dan mempercepat waktu kesembuhan pada penderita malaria falciparum berat.

Masfufah (2004), juga melaporkan bahwa pemberian klorokuin dan kombinasi klorokuin dan NAC dapat menurunkan jumlah sel yang apoptosis secara signifikan pada jaringan otak mencit galur Balb/c yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Riboflavin

Riboflavin (vitamin B2) dalam bentuk *flavin mononukleotida* (FMN) dan *flavin adenin dinukleotida* (FAD) berfungsi sebagai koenzim dalam metabolisme flavo protein dalam pernafasan sel.

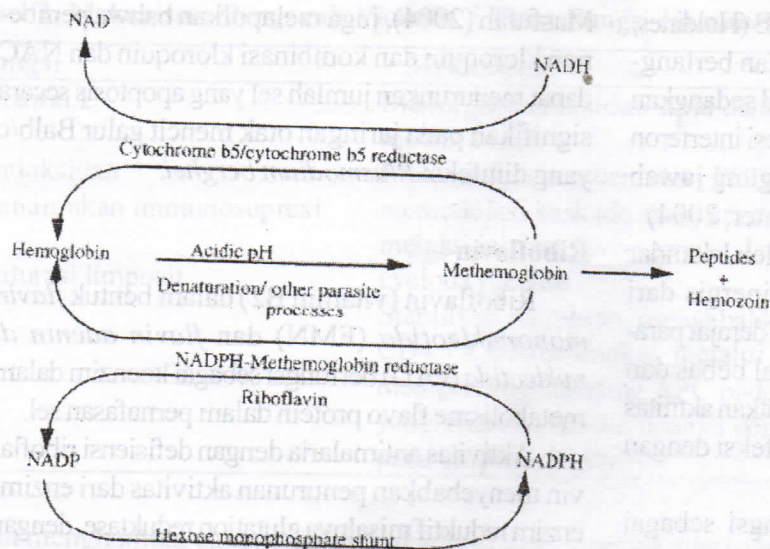
Aktivitas antimalaria dengan defisiensi riboflavin menyebabkan penurunan aktivitas dari enzim-enzim reduktif misalnya glutation reduktase, dengan demikian riboflavin diperlukan sebagai kofaktor. Penurunan level glutation menyebabkan peningkatan lipid peroksidasi (Das, *et al.*, 1991), hal ini sangat merugikan bagi parasit. Aktivitas antimalarial dari beberapa riboflavin dan flavin menunjukkan bahwa pada keadaan yang sama akan menghambat reduksi pada sistem glutation (Cowden, *et al.*, 1987; Halladay, *et al.*, 1990).

Reduksi hemoglobin yang berlangsung pada methemoglobin oleh riboflavin pada siklus menjadi tidak penting (Gambar 2) (oksidasi dalam *food vacuola*). Diprediksi bahwa jumlah methemoglobin dan atau hemoglobin yang tersedia menjadi menurun sehingga proses pembentukan hemozoin akan terhambat. Selanjutnya NADPH dan enzim-enzim yang tersedia seperti glutation reduktase dalam aktivitas yang diperlukan sebagai kofaktor menjadi terbatas, sehingga menghambat atau menghentikan parasit menjadi matur (Akompong, *et al.*, 2000).

KESIMPULAN

Penggunaan antioksidan yang tepat pada infeksi malaria menunjukkan percepatan kesembuhan, adanya perbaikan pada eritrosit, penurunan parasitemia, penurunan aktivitas radikal bebas dan peningkatan aktivitas makrofag dan fungsi fagositosis.

Diketahui bahwa antioksidan eksogen seperti vitamin A, vitamin C vitamin E, NAC dan riboflavin dapat digunakan sebagai *adjunctive /supporting*



Gambar 3. Peran riboflavin dan oksidasi hemoglobin pada eritrosit terinfeksi *Plasmodium falciparum* (Akompong et al., 2000)

terapi pada infeksi malaria yang akut maupun yang kronis.

DAFTAR PUSTAKA

- Akompong, T., Ghori, N., and Halder, K. 2000. In Vitro Activity of Riboflavin against the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* (44):88-96.
- Becker, K., Tilley, L., Vennerstrom, J.L., Roberts, D., Rogerson, S., and Ginsburg, H. 2004. *Oxidative stress in malaria parasite-infected erythrocytes: host-parasite interactions*. *Int J Parasitol* (34): 163-189.
- Bozdech, Z., and Ginsburg, H. 2004. Antioxidant defense in *Plasmodium falciparum*-data mining of the Transcriptome. *Malaria Journal* 3:23.
- Campanale, N., and Nickel, C., Daubenberger, C.A., Wehlan, D.A., Gorman, J.J., Nectarios, Klonis, N., Becker, K., and Leann, Tilley, L. 2003. Identification and Characterization of Heme-interacting Proteins in the Malaria Parasite, *Plasmodium falciparum*. *The Journ. Of Biol Chemistry.* (278)30:27354-27361.
- Coban, C., Ishii, K.J., Kawai, T., Hemmi, H., Sato, Shintaro, Uematsu, S., Yamamoto, M., Takeuchi, O. 2005. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. *The journal of Experimental medicine.* (201).1: 9-25.
- Cowden, W., B. Geoffrey, N., Hunt, I., Clark, and F. Yoneda. 1987. Antimalarial activity of a riboflavin analog against *Plasmodium vinckei* in vivo and *Plasmodium falciparum* in vitro. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (37):495-500.
- Das, B., D. Thurnham, J. Patnaik, D. Das, R. Satpathy, and T. Bose. Increased plasma lipid peroxidation in riboflavin-deficient, malaria-infected children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991 (51):859-863.
- Das, B.S., Thurnham, D.I., and Das, D.B. 1996. Plasma a-tocopherol, retinol, and carotenoids in children with falciparum malaria. *Am. J. Clin. Nutrition* (64):94-100.
- Das, B.S., Thurnham, D.I. 1992. Plasma Lipid Peroxidation in *Plasmodium falciparum* Malaria in Lipid-Soluble Antioxidant : Biochemistry and Clinical Applications, Edited by A.S.H Ong & L. Packer, Birkhauser Verlag, Switzerland. 397-405.
- Davis, T.M.E., Garcia-Webb P. Fu L-C, Spencer IL, Beilby, J., Xing-Bo, G. 1998. Antioxidant vitamins in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (87):596-7.
- Delneste, Y., Jeannin, P., Potier, L., Romero, P., and Bonnefoy, J.Y. 1997. N-acetyl-L- cysteine Exhibits Antitumoral Activity by Increasing Tumor Necrosis Factor a-Dependent T-Cell Cytotoxicity. *Blood,* (90)3:1124-1132.

- Egan, T.J., Combrinck, J.M., Egan, J., Hearne, G.R., Marques, H.M., Ntenti, S., et al. 2002. *Fate of haem iron in the malaria parasite Plasmodium falciparum*. *Biochem J.* 365:343–347.
- Field, C.J., Johnson, I.R., and Schley, P.D. 2002. Nutrients and their role in host resistance to infection. *Journal of Leukocyte Biology.* (71):16–32.
- Fitch, C.D. 2004. Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs. *Life Sci.* (74):1957–1972.
- Fitri, L.E., dan Murwani, Suhendro, W. 2001. Hubungan antara pemberian klorokuin dan vitamin C dengan derajat parasitemia dan aktivitas makrofag peritoneal mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. *Majalah kedokteran Universitas Brawijaya*.
- Fitri, L.E., and Wongso, S., Murwani, S., Muliarta, I.K.G, Ali M. 2003. *Effect of Combined therapy using chloroquine and vitamin C to the peritoneal macrophage function in BALB/c strain mice injected by Plasmodium berghei*. *Majalah kedokteran universitas barawijaya Malang XIX* no 3. 99–103.
- Flohe, B. 1999. Vitamin E. Function and metabolism. *Journal FASEB:* (13):1145–1155.
- Florens, L., Washburn, M.P., Raine, J.D., Anthony, R.M., Grainger, M., Haynes, J.D., Moch, J.K., Muster, N., Sacci, J.B., Tabb, D.L., et al. A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle. *Nature* 2002 (419):520–526.
- Ginsburg, H., Ward, S.A., & Bray PG. *An integrated model of klorokuin action. Parasitol Today.* 1999 (15):357–360.
- Goldberg, D.E. 1993. Hemoglobin degradation in *Plasmodium*-infected red blood cells. *Semin. Cell Biol.* (4):355–361.
- Gratepanche, S., Menage, S., Touati, D., Wintjens, R. 2002. Delplace P, Fontecave M, Masset A, Camus D & Dive D. Biochemical and electron paramagnetic resonance study of the iron superoxide dismutase from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* (120):237–246.
- Grimble, R.F. 2006. The Effects of Sulfur Amino Acid Intake on Immune Function in Humans. *J. Nutr.* 136:1660S–1665S.
- Halladay, P.K., Hunt, N.H., Butcher, G.H., and Cowden, W.B. 1990. Antimalarial action of flavin analogues seems not to be due to inhibition of glutathione reductase of host erythrocytes. *Biochem. Pharmacol.* (39):1063–1065.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.H.M. 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third edition. Oxford sciences publication, New York 544–609.
- Hemmer, C.J., Lehr, H.A., Westphal, K., Unverricht, M., Kratzius, M., and Reisinger, E.C. 2005. *Plasmodium falciparum* Malaria: Reduction of Endothelial Cell. Apoptosis In Vitro. *Inf. Immunity:* 1764–1770.
- Hewaarden, C.L.A. 1990. *Role of oxidant in the pathogenesis of emphysema. Satellite symposium perspective of antioxidant treatment in oxidant-antioxidant imbalance.* APSR 274. Bali.
- Hoidal, J.R., Oxidative damage, and COPD. 1991. In *Chronic obstructive pulmonary disease*. Ed. Cherniack. WB Saunders Co. 44–47.
- Holdines, M.R. 2004. Lakeside Hospital, Metairie (New Orleans). Louisiana Clinical Pharmacokinetics of N-acetyl cysteine (on line). http://www.lef.org/prod_hp/abstract/pHp-ab059.htm#5.
- Ikeda, S. 2002. Dietary sesame seed and its inhibit 2,7,8-Timethyl-2 (2 carboxyethyl)-6hydroxychroman excretion into urine of rats fed c-Tocopherol. *Journal of nutrition* 132.5 p961.
- Iskandar, A. 2005. Efek sinergis chloroquine dan *N-Acetyl cysteine* terhadap penurunan aktivitas radikal bebas eritrosit dan peningkatan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal mencit. BALB/C yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. Tesis Program Pascasarjana Universitas Brawijaya. Malang
- Iyawe, H.O.T. 2004. Onigbinde AO. Effect of an Antimalarial and a Micronutrient Supplementation on Respiration Induced Oxidative Stress, *Pakistan Journal of Nutrition.* 3(6):318–321.
- Kawazu, S., Tsuji, N., Hatabu, T., Kawai, S., Matsumoto, Y., and Kano, S. 2000. Molecular cloning and characterization of a peroxiredoxin from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol.* 109, 165–169.
- Kelly, Su., and Havrilla CM., Brady, T.C. 1998. Oxidative stress in toxicology: Established mammalian and emerging piscine models system, environmental health perspective (106):7.
- Lew, V.L., Tiffert, T., and Ginsburg H. 2003. Excess hemoglobin digestion and osmotic stability of

- Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Blood* (101):4189–4194.
- Mashima, R., Tilley, L., Siomos, M.A., Papalexis, V., Raftery, M.J., and Stocker, R. 2002. *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein-2 (PfHRP2) modulates the redox activity of ferriprotoporphyrin IX (FePPIX): peroxidase-like activity of the PfHRP2-FePPIX complex. *J Biol Chem*. 277, 14514–14520.
- Masfufah, D. 2004. Efek pemberian kombinasi kloroquin dan N-acetyl cysteine terhadap apoptosis sel otak mencit galur Balb/c yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. Tugas akhir. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- Miawati, T. 2002. Pengaruh Vitamin E terhadap Efektivitas Artemisin sebagai Obat Malaria. Center for Research and Development of Nutrition and Food, NIHRD JKPKBPPK:11–29.
- Muller, S. 2004. Redox and antioxidant systems of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Mol Microbiol*. (53), 1291–1305.
- Padgett, C.M., and Whorton, A.R. 1997. Glutathione redox cycle regulates nitric oxide-mediated glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase inhibition. *Am J Physiol Cell Physiol*. (272):C99–C108, 1997.
- Papalexis, V., Siomos, M.A., Campanale, N., Guo, X., Kocak, G., Foley, M., and Tilley, L. 2001. Histidine-rich protein 2 of the malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, is involved in detoxification of the by-products of haemoglobin degradation. *Mol Biochem Parasitol*. (115), 77–86.
- Passwater, R. 2004. *N-acetyl cystein* and old nutrient attract new research [http://www.healthy.net/asp/templates/article/asp? pagetype = article &ide=75](http://www.healthy.net/asp/templates/article/asp?pagetype=article&ide=75).
- Sies, H. 1993. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 215:213–219.
- Serghides, L., and Kain, K.C. 2002. Mechanism of protection induced by vitamin A in falciparum malaria. *Lancet* (359):1404–1406.
- Smilkstein, M.J., Knapp, G.L., Kulig, K.W., Rumack, B.H. 1988. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Engl J Med*. (319):1557–62.
- Sturchler, D., Tanner, M., Hanck, A. 1988. *A longitudinal study on relations of retinol with parasite infections and the immune response in children of Kikwawila village, Tanzania*. *Acta Trop* (44):213–27.
- Sullivan, D.J. 2002. *Theories on malarial pigment formation and quinoline action*. *J. Parasitol* (32):1645–1653.
- Thurnham, D.I., and Singkamani, R. *The acute phase response and vitamin A status in malaria*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 (85):194–9.
- Thurnham, D.I., Singkamani, R., Kaewichit, R., Wongworapat, K. 1991. *Influence of malaria infection on peroxyl-radical trapping capacity in plasma from rural and urban Thai adults*. *Br J Nutr* (64):257–71.
- Tjokroprawiro, A. 1993. Radikal bebas: Aspek klinis dan kemungkinan aplikasi terapi dalam simposium oksidan dan antioksidan. Perhimpunan ahli penyakit dalam Indonesia. Surabaya.
- Treepasertsuk, S., Kruudsood, S., Tosukhowong, T. 2003. N-acetyl Cysteine in severe falciparum malaria in Thailand. *Southeast Asian J. trop Med. Public health Mar*. (34):37–42.
- Watt, G., Jongsakul, K., and Ruangvirayuth, R. 2002. A pilot study of N-acetylcysteine as adjunctive therapy for severe malaria. *Q J Med*. (95):285–290.
- Widajati, E. 2004. Pengaruh kombinasi minyak wijen dan vitamin E terhadap ketahanan membrane eritrosit pada tikus hiperkolesterol melalui penghambatan peroksidasi lipid. Tesis PPS Universitas Brawijaya Malang.
- Zimmerman, R.J., and Marafino, B.J., Chan, A., Landre, P., Winkelhake, J.L. 1989. The role of oxidant injury in tumor cell sensitivity to recombinant human tumor necrosis factor in vivo. *J Immunology* (142):1405–9.