

Radikal Bebas pada Eritrosit dan Lekosit

Jensen Lautan

Kopertis Wilayah-I dpk Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Medan

PENDAHULUAN

Oksidan, yang sebagian besar merupakan radikal bebas, kiranya makin penting untuk diteliti karena makin banyak penyakit atau kelainan yang disebabkan oleh kehadirannya. Namun tanpa kehadirannyapun dapat menimbulkan kelainan, seperti yang kita lihat pada lekosit yang tidak berdaya terhadap masuknya mikroba karena tidak mampu membentuk oksidan atau radikal bebas ini.

SPESES OKSIGEN REAKTIF

Senyawa-senyawa maupun reaksi-reaksi kimia yang cenderung menghasilkan spesies oksigen reaktif (spesies oksigen yang potensial toksik) disebut **pro-oksidan**⁽¹⁾.

Radikal bebas adalah atom/molekul yang pada kulit terluarnya mengandung satu/lebih elektron tak berpasangan. Tidak semua spesies oksigen reaktif adalah radikal bebas^(1,2,3), umpamanya H_2O_2 & *singlet* oksigen bukan radikal bebas, tetapi termasuk spesies oksigen reaktif. Karena adanya kecenderungan mengambil sebuah elektron (e-) dan senyawa-senyawa lain maka spesies oksigen ini sangat reaktif⁽¹⁾.

Beberapa spesies oksigen reaktif yang dijumpai dalam tubuh:

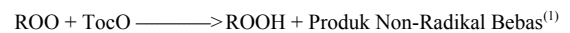
- 1) Radikal Bebas Superoksida (O_2^-)
- 2) Radikal Bebas Hidroksil (OH°).
- 3) Radikal Bebas Alkoksil (RO°).
- 4) Radikal Bebas Peroksil (ROO°).
- 5) Peroksida lipid (LOOH).
- 6) Hidrogen peroksida (H_2O_2).
- 7) Singlet Oksigen (IO_2)
- 8) Ion Hipoklorit (Ocl^-).

Asap rokok, polusi, NO_2 dan Ozon (O_3) merupakan contoh oksidan eksternal yang masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi. Setiap hembusan asap rokok sigaret mengandung 10^{14} radikal bebas dan 800 ppm Nitrogen Oksida (NO_2) yang dapat

bereaksi dengan peroksida sel radang membentuk oksiradikal lain yang sangat kuat⁽⁷⁾.

ANTIOKSIDAN

Senyawa-senyawa yang mampu menghilangkan, memberihkan (*scavenging*), menahan pembentukan ataupun meniadakan efek Spesies Oksigen Reaktif disebut antioksidan⁽¹⁾. Beberapa Antioksidan yang dapat mencegah kerja Spesies Oksigen Reaktif adalah **Vitamin E (Tokoferol)**. Senyawa ini dapat mengatasi Singlet Oksigen, Superoksida dan Radikal Bebas peroksil.



Reaksi di atas menunjukkan aktivitas Tokoferol (TocOH) terhadap Radikal Peroksil.

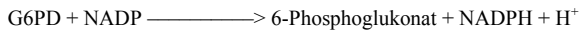
Vitamin A mampu mengatasi Singlet Oksigen **B-karoten** terhadap superoksida, peroksil dan singlet oksigen. **Vitamin C** mengatasi Radikal Peroksil, **Superoksida dismutase** terhadap Radikal Superoksida, **katalase** terhadap H_2O_2 dan **Glutation Peroksidase** mengatasi H_2O_2 dan LOOH.

Kemampuan B-karoten untuk menginaktifkan radikal bebas bukan karena dapat berubah menjadi Provitamin A, tetapi karena adanya ikatan rangkap yang banyak pada struktur molekul⁽⁶⁾. Ia menangkap Radikal peroksil di dalam jaringan pada tekanan parsial oksigen yang rendah. Oleh karena itu sifat antioksidannya merupakan komplemen dengan sifat antioksidan tokoferol karena sifat antioksidan ini efektif pada tekanan parsial oksigen yang tinggi⁽¹⁾.

AKIBAT OXYDATIVE STRESS PADA SEL/JARINGAN

Pada keadaan normal, terdapat balans antara Pro-Oksidan dan Anti-Oksidan. Bila balans ini beralih ke arah kelebihan Pro-oksidan, maka keadaan ini disebut *oxydative stress*. Jika *oxyda-*

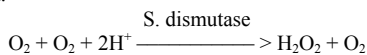
NADPH yang dihasilkan oleh reaksi yang dikatalisasi oleh Glukosa-6-fosfat dehidrogenase di dalam Jalur pentosaphosphat memegang peranan penting dalam mensupply *Reducing equivalent* pada eritrosit dan hepatosit. Boleh dikatakan satu-satunya jalur/rangkaian reaksi yang menghasilkan NADPH adalah Jalur Pentosa Phosphat. Maka eritrosit sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif bila terdapat gangguan (misalnya defisiensi enzim G6Pdehidrogenase) pada Jalur penghasil NADPH ini. Salah satu fungsi NADPH adalah mereduksi GSSG menjadi GSH yang dikatalisasi oleh enzim Glutathion Reduktase⁽¹¹⁾.



Superoksida dapat mereduksi sitokrom c (*oxidized*):



Superoksida ini dapat terurai secara spontan tapi lambat, atau dengan bantuan enzim superoksida dismutase yang berlangsung jauh lebih cepat sehingga tidak memberi peluang kepada oksidan untuk menimbulkan kerusakan pada sel maupun jaringan.



Pada defisiensi Glukosa-6-phosphat dehidrogenase (G6PD), eritrosit tidak mampu menyediakan NADPH yang cukup bagi reduksi GSSG menjadi GSH yang seterusnya mengganggu proses penetrasi H_2O_2 dan radikal oksigen lainnya. Senyawa-senyawa ini dapat menyebabkan:

- 1) Oksidasi Gugus SH kritis dan protein.
- 2) Peroksidasi lipid pada membran eritrosit yang seterusnya mengalami lisis.
- 3) Gugus SH dan Hb teroksidasi dan protein mengalami pre-pipitasi di dalam eritrosit, membentuk apa yang disebut *Heinz bodies*. Adanya *Heinz bodies* di dalam eritrosit menunjukkan bahwa eritrosit sedang menderita stres oksidatif.

Peroksidasi (autooksidasi) lipid akibat berkontak dengan oksigen dapat menyebabkan kerusakan sel/jaringan tubuh. Efek merusak ini diawali oleh pembentukan radikal bebas (ROO , RO , OH) yang dihasilkan sewaktu terjadinya reaksi pembentukan peroksida dan asam lemak yang terdapat di dalam struktur molekul *polyunsaturated fatty acid* (PUVA). Peroksidasi lipid ini merupakan suatu rantai reaksi yang tidak putus-putusnya menghasilkan radikal bebas.

Kelainan yang ditimbulkan oleh defisiensi G6PD ini adalah anemia hemolitik. Beberapa obat atau makanan dapat bertindak sebagai faktor pencetus kelainan ini, antara lain *Vicia faba* (*broad bean*), primakuin, sulfonamid dan naphthalene karena intake senyawa ini menyebabkan menumpuknya H_2O_2 dan O_2^- .

SEL FAGOSIT DAN NADPH-OKSIDASI

Respiratory burst terjadi pada saat lekosit memfagosit mikroorganisme yang merupakan refleksi utilisasi oksigen yang sangat meningkat disertai produksi sejumlah besar derivat reaktif, yaitu O_2^- , H_2O_2 , OH dan OCl^- . Sebagian derivat ini merupakan mikrobisidal yang poten.

Sistim rantai transport elektron yang bertanggung jawab terhadap *respiratory burst* ini memiliki komponen-komponen antara lain⁽²⁾:

- 1) NADPH oksidase (NADPH O_2 -oksidoreduktase).

- 2) Sitokrom tipe b: mampu mereduksi oksigen menjadi superoksida.

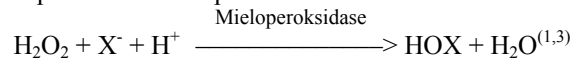
Karena pengaruh oksidase dan sitokrom di atas, maka oksigen direduksi menjadi superoksida. Kemudian superoksida secara spontan dengan bantuan enzim superoksida dismutase diubah menjadi H_2O_2 .

Superoksida yang terbentuk disalurkan ke luar sel atau ke dalam phagolisosom. Di dalam phagolisosom, bakteri dibunuh oleh adanya aksi kombinasi dan pH yang tinggi, ion superoksida, derivat oksigen lain, peptida/protein lain yang bersifat bakterisid.

NASIB H_2O_2 YANG TERBENTUK

Senyawa ini:

- 1) Dipakai oleh mieloperoksidase.

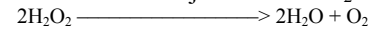


(X = Cl, Br, I, SCN^- ; HOCl = asam hipoklorit)

H_2O_2 dihasilkan oleh sistim NADPH-oksidase.

HOCl adalah oksidan dan mikrobisid kuat.

- 2) Diubah menjadi OH dengan bantuan enzim Glutathion peroksidase.
- 3) Diubah oleh Katalase menjadi Air dan O_2 .



Radikal hidroksil (OH) juga dapat terbentuk dari H_2O_2 yaitu bila terdapat ion-ion logam (misal : Fe^{2+} menurut Reaksi Fenton, dan Reaksi Haber-Weiss^(1,3)).



PENYAKIT GRANULOMA KRONIK

Terjadi defek pada *respiratory burst*; ditandai dengan terjadinya infeksi rekuren dan granuloma yang meluas. Granuloma terbentuk karena adanya usaha tubuh untuk membungkus bakteri yang terbunuh sebab tidak terbentuk derivat oksigen/oksidan yang cukup. Dalam hal ini terjadi mutasi pada gen-gen dari salah satu komponen sistim NADPH oksidase di atas.

KESIMPULAN

Telah dijelaskan tentang pengertian pro-oksidan, spesies oksigen reaktif, radikal bebas dan anti-oksidan. Tubuh kita memiliki mekanisme pertahanan terhadap pengaruh destruktif radikal bebas dengan tetap menjaga keseimbangan antara pro-oksidan dan anti-oksidannya. Namun pada keadaan tertentu di mana terjadi pergeseran keseimbangan ke arah pro-oksidan, maka akan timbul kelainan-kelainan patologis seperti keganasan, inflamasi, aterosklerosis, penuaan, iskemi, hemolisis dan sebagainya.

Defisiensi enzim Glukosa 6 Phosphat Dehidrogenase (G6PD) pada eritrosit akan menyebabkan anemia hemolitik karena terjadi gangguan pada Jalur Pentosa Phosphat dimana supply NADPH yang sangat berkurang akan menghambat proses reduksi GSSG menjadi GSH. GSH sendiri penting untuk merubah H_2O_2 menjadi H_2O .

Hadirnya radikal bebas tidak selalu berbahaya bagi tubuh kita. Masuknya mikroba ke dalam tubuh akan merangsang aktivitas fagositik sel fagosit (neutrofil, eosinofil, makro fag) sehingga terjadi *respiratory burst* secara cepat yang diikuti terbentuknya radikal bebas yang banyak. Sebagian radikal bebas ini bersifat mikrobisidal. Pada Penyakit Granuloma Kronik di mana terjadi kelainan gen-gen dan komponen NADPH oksidase, pembentukan radikal oksigen terganggu sehingga mikroba yang sudah difagosit tidak bisa dibunuh.

KEPUSTAKAAN

1. Mayes PA. Structure & Function of The Lipid-Soluble Vitamins. Dalam: Murray KM, Granner DX, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers Biochemistry.

- 23rd ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1993; 592-5.
2. Murray RK. Red & White Blood Cells. Dalam: Murray KM, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 23rd ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1993; 688-703.
3. Suyatna F'D. Radikal Bebas dan Iskemia. Cermin Dunia Kedokt 1989; 57: 25-8.
4. Gitawati R. Radikal Bebas-Sifat dan Peran dalam menimbulkan Kerusakan/ KematianSel. Cermin Dunia Kedokt 1995; 102: 33-6.
5. Mayes PA. Lipids of Physiologic Significance. Dalam: Murray KM, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers Biochemistry. 22nd ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1990; 142-3.
6. Cole AS, Eastoe JE. Chemistry and Oral Biology, 2nd ed; Wright, 1988: 157-9.
7. Assegaff H, Widjaja A. Peranan Oksidan dan Antioksidan pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Seputar Bronkitis Kronik dan Antioksidan 1993; 6-9.

HEALTH CARE MEDICAL SPECIALIST

PT PUTRAMAS MULIASANTOSA is a company with a solid track record in the health care industry. We have recently partnered with a reputable Australia Health Care firm to expand and bring the company to an international standard in the industry.

In support of this growth, we are seeking highly qualified medical specialists to assume the following appointments:

GYNECOLOGISTS	NEUROLOGISTS
INTERNISTS	ANAESTHESIOLOGISTS
OPHTHALMOLOGISTS	RADIOLOGISTS
CLINICAL PATHOLOGIST	SURGEONS
PEDIATRICIANS	CARDIOLOGIST

The successful candidates should have completed the WAJIB KERJA SARJANA and are willing to be employed on a full-time basis. Highly motivated, dynamic and willingness to learn new ideas and practices are qualities we are looking for.

We offer opportunities for growth and advancement plus exposure and training to international standards of medical practice.

We welcome your CV with photo and certificates. Please address it to:

**THE DIRECTOR
P0 BOX 4087
JKT 13040**