

- ALDEHYDES

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

- GINGIVITIS

- VITAMIN C

**PERAN VITAMIN C TERHADAP
KADAR MALONDIALDEHID (MDA)
PADA GINGIVITIS**

75 10/07

SKRIPSI

Su3

D

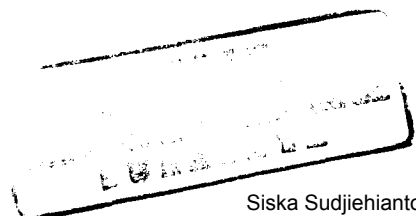


Oleh :

SISKA SUDJIEHIANTO

NIM. 020313192

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2007**



Lembar Pengesahan

**PERAN VITAMIN C TERHADAP
KADAR MALONDIALDEHID (MDA)
PADA GINGIVITIS**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Untuk Menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi
Pada Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga**

Oleh :

**SISKA SUDJIEHIANTO
NIM. 020313192**

Mengetahui / Menyetujui,

Pembimbing I



**Dr. Jenny Sunariani, drg., M.S.
NIP. 130 937 958**

Pembimbing II



**H. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes.
NIP. 132 148 512**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2007**

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmatNya sehingga penyusunan dan penulisan skripsi ini dapat terselesaikan untuk memenuhi persyaratan mencapai gelar Dokter Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.

Penyelesaian skripsi ini tidak lepas dari segenap dukungan, nasehat, bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini, perkenankanlah saya menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ruslan Effendi, drg., M.Kes., SpKG sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, yang telah memberikan ijin dalam penulisan skripsi ini.
2. Markus Budi Rahardjo, drg., M.Kes., selaku Kepala Laboratorium Biologi Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk penulisan skripsi di bagian Faal.
3. Dr. Jenny Sunariani, drg., M.S., selaku dosen pembimbing pertama yang dengan penuh kesabaran telah memberikan dan mengorbankan waktu serta tenaga untuk mengarahkan, membimbing, memberi semangat serta membantu pemikiran dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. H. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan petunjuk, semangat, saran serta koreksi dalam penyusunan skripsi ini.

5. Dr. Theresia Indah Budi S., drg., M.Kes., Rinna Erlyawati, drg., M.S., dan Sidarningsih, drg., M.S., sebagai dosen penguji, atas saran, petunjuk, dan koreksi untuk perbaikan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Agus Subiwahyudi, drg., MS., selaku dosen wali, atas semangat dan dorongan dalam penyelesaian skripsi ini.
7. Papa dan Mama tercinta yang senantiasa mendoakan serta telah memberikan bantuan baik moril maupun materiil, dukungan serta semangat yang tiada henti-hentinya selama penyelesaian skripsi ini. Skripsi ini dibuat persembahkan khusus buat papa dan mama doakan anakmu selalu agar menjadi orang yang baik dan berguna bagi keluarga, bangsa dan negara ini.
8. Eyang Lely, Daddy + Mami Shierly, Papi + Mami Suhendro, dan keluarga besarku di Kediri, Surabaya, Malang dan Solo atas semangat dan doa yang diberikan dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Agus Santoso dan keluarga yang selalu senantiasa mendukung, memberikan semangat dan doa dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Ineke, Clara Amy, Conny, Diana, Stephen, Nadya, Veronica Irene, Agus Setiawan, Jenadi, Sukainah dan teman-teman 2003 semuanya sebagai teman seperjuangan, atas bantuan, semangat, saran dan doa selama pembuatan skripsi ini.
11. Teman-teman Mudika PD Aloysius Gonzaga atas bantuan, semangat, saran dan doa dalam penyelesaian skripsi ini.
12. Wina Christina, Andy Susanto, Verry Gunawan, Hans, dan teman-teman kost ku atas bantuan, semangat, dan doa dalam menyelesaikan skripsi ini.

13. Mbak Mitfah Faal, Pak Sobar, Pak Sam, dan Bu Yuli yang telah membantu, memberikan dukungan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.

14. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan yang berlipat ganda atas jasa-jasanya. Saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, saya mengharap semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak khususnya bagi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.



Surabaya, 6 Juli 2007

Siska Sudjehianto

ABSTRACT

Inflammation is a local host defense mechanism from injured in living tissue or cell. Inflammation occurs because of irritation, trauma, and infection, which causes Cardinal Sign, id est rubor, calor, tumor, dolor, and functioles. Inflammation like gingivitis, produces free radicals molecule. Free radicals is a derivat molecule, having one or single or more electron which is not coupled in the outer layer orbit, the structure makes these electrons very reactive which can damage organism's tissue and cell. In free radicals and PUFA (Polyunsaturated fatty acid) reaction, cell membrane produces MDA through lipid peroxidation. MDA acts as indicator for free radical's activity. High concentration of MDA is an indication of high level cell damaged. To inhibit the negative impact of free radicals, an important substance called antioxidant is needed. Antioxidant is a molecule which structure can deliver its electron (electron donor) to free radical molecule without disturbing its function at all, and break the chain reaction of free radicals. One of popular antioxidant known is vitamin C. Vitamin C as an antioxidant can protect cell by inhibiting bad free radical effect through decreasing MDA concentration.

Key words: *inflammation, gingivitis, free radicals, MDA, antioxidant, vitamin C.*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Gingivitis.....	4
2.2 Keradangan	6
2.2.1 Definisi Keradangan.....	6
2.2.2 Etiologi Keradangan.....	6
2.2.3 Gejala Keradangan.....	7
2.2.4 Patogenesis Keradangan	8
2.2.5 Macam-macam Keradangan.....	10
2.2.5.1 Keradangan Akut.....	10
2.2.5.2 Keradangan Kronis	11
2.2.6 Sel-sel Yang Berperan Dalam Keradangan.....	13

2.2.7 Mediator Kimiawi	19
2.3 Radikal Bebas.....	23
2.3.1 Definisi Radikal Bebas.....	23
2.3.2 Etiologi Radikal Bebas.....	24
2.3.3 Sifat Radikal Bebas	25
2.3.4 Mekanisme Kerja Radikal Bebas	27
2.3.5 Macam-macam Radikal Bebas.....	28
2.3.6 Sumber Radikal Bebas	30
2.3.7 Dampak Radikal Bebas	30
2.4 Kadar Malondialdehid (MDA).....	32
2.5 Antioksidan	34
2.5.1 Definisi Antioksidan	34
2.5.2 Macam-macam Antioksidan	34
2.5.3 Sumber Antioksidan.....	37
2.6 Vitamin C	41
2.6.1 Struktur Kimia Vitamin C.....	41
2.6.2 Karakteristik Vitamin C	41
2.6.3 Absorpsi dan Metabolisme Vitamin C.....	42
2.6.4 Sumber Vitamin C	43
2.6.5 Peranan Vitamin C	44
2.6.5.1 Vitamin C berperan dalam proses metabolisme	44
2.6.5.2 Vitamin C sebagai antioksidan	45
2.6.6 Defisiensi Vitamin C.....	47
2.6.7 Pemeriksaan dan Pencegahan Defisiensi Vitamin C	48

BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL	49
BAB IV. PEMBAHASAN	51
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1 Kesimpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gingiva normal dan gingiva yang mengalami peradangan	4
Gambar 2.2 Gingivitis	5
Gambar 2.3 <i>Cardinal Symptome</i>	8
Gambar 2.4 Mekanisme peradangan	9
Gambar 2.5 Perubahan pembuluh darah pada peradangan akut	10
Gambar 2.6 Neutrofil	13
Gambar 2.7 Makrofag	15
Gambar 2.8 Eosinofil	16
Gambar 2.9 Basofil.....	17
Gambar 2.10 Sel Mast.....	18
Gambar 2.11 Limfosit	19
Gambar 2.12 Struktur Histamin	20
Gambar 2.13 Struktur Prostaglandin	21
Gambar 2.14 Struktur Serotonin	23
Gambar 2.15 Proses lipid peroksidasi	28
Gambar 2.16 Struktur kimia vitamin C	41
Gambar 2.17 Interaksi dan sinergisme di antara antioksidan yang bekerja dalam Fase lipid (membran) dengan fase akueosa sel (sitosol).....	45
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	49

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sumber radikal bebas	30
Tabel 2.2 Beberapa makanan yang mengandung antioksidan non nutrien	37
Tabel 2.3 Nutrien dan pertahanan antioksidan.....	39



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Akhir-akhir ini perhatian dunia kedokteran terhadap radikal bebas semakin meningkat. Perhatian ini disebabkan oleh karena timbulnya kesadaran bahwa radikal bebas dapat menimbulkan kerusakan sel dan menjadi penyebab atau mendasari berbagai macam keadaan, salah satunya adalah terjadinya peradangan atau inflamasi.¹

Keradangan merupakan reaksi pertahanan tubuh setempat dari jaringan hidup atau sel terhadap adanya jejas. Keradangan terjadi akibat adanya iritasi, trauma, dan infeksi. Keradangan merupakan suatu proses yang berakibat akumulasi cairan dan leukosit dalam jaringan yang terkena. Akumulasi tersebut bertujuan untuk membatasi mikroba atau bahan asing lainnya sehingga mencegah penyebaran stimulus itu ke daerah lain dalam tubuh.²

Salah satu bentuk peradangan yang terjadi di mukosa oral adalah gingivitis. Gingivitis ini merupakan peradangan yang terjadi pada gingiva, yang disebabkan oleh berbagai hal, dapat karena infeksi bakteri, kongenital, kehamilan, kekurangan vitamin C, dan lain-lainnya. Pada proses peradangan, seperti pada gingivitis akan terjadi stimulasi antigen bakterial yang mengakibatkan sel radang memproduksi radikal bebas sebagai respon dari host karena adanya infeksi.^{3,4}

Vitamin C dikenal sebagai senyawa utama tubuh yang dibutuhkan dalam berbagai proses penting, mulai dari pembuatan kolagen (protein berserat yang

membentuk jaringan ikat pada tulang), mengangkut lemak, mengangkut elektron dari berbagai reaksi enzimatis, mengatur kesehatan gingiva, mengatur metabolisme kolesterol, serta mengatur sistem imun. Vitamin C juga dikenal sebagai senyawa yang mampu menangkal radikal bebas yang berupa molekul tak stabil akibat kehilangan elektron. Beberapa di antara radikal bebas tersebut bersifat toksik dan sangat reaktif. Untuk mengganti elektron yang hilang, radikal bebas melakukan serangkaian reaksi kimia yang menyebabkan kerusakan pada membran sel, mutasi DNA, mempercepat proses penuaan, dan menyebabkan gingiva menjadi tidak sehat, seperti gingivitis.⁵

Aktivitas radikal bebas tersebut dapat diukur dengan menggunakan indikator berupa kadar malondialdehid (MDA). MDA terbentuk dari peroksidasi lipid yang terjadi pada membran sel. Kadar MDA yang tinggi merupakan indikasi kerusakan membran sel yang tinggi.⁶

1.2 Rumusan Masalah

Apakah vitamin C berperan terhadap penurunan kadar MDA pada gingivitis?

1.3 Tujuan Penulisan

Penulisan skripsi bertujuan untuk menjelaskan tentang peran vitamin C terhadap kadar MDA pada gingivitis.

1.4 Manfaat Penulisan

a. Bagi Penulis

Menambah wawasan mengenai peran vitamin C terhadap MDA pada gingivitis.

b. Bagi profesi kedokteran gigi

Memberi informasi tambahan kepada aparat kesehatan dan instansi dunia kedokteran yang terkait tentang peran vitamin C terhadap kadar MDA pada gingivitis.

Sebagai masukan bagi pelaksana program kesehatan dalam melakukan penelitian mengenai peran vitamin C terhadap kadar MDA pada gingivitis.

c. Bagi masyarakat

Meningkatkan pengetahuan tentang peran vitamin C terhadap penyembuhan gingivitis.

BAB II

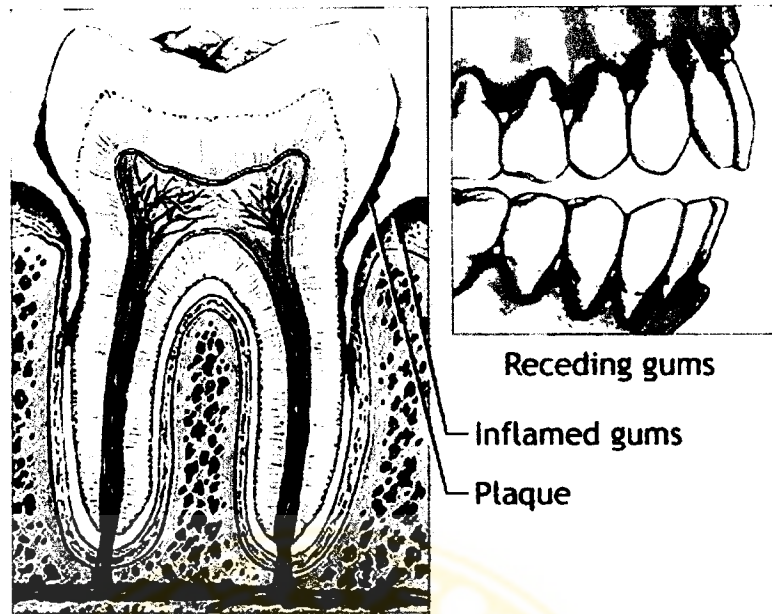
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gingivitis

Gingivitis merupakan salah satu bentuk patologis mukosa oral yang berupa radang pada gingiva sebagai akibat dari infeksi bakteri, trauma, dan iritasi. Pada awalnya organisme *Streptococcus* Gram positif yang mendominasi. Tetapi setelah periode 3 minggu, spesies batang Gram positif, khususnya *Actinomyces*, organisme Gram negatif seperti *Fusobacterium*, *Veillonella* dan organisme-organisme *Spirochaetal* termasuk *Treponema* secara koloni menempati sulkus gingiva. Menetapnya plak mikrobial subgingiva yang dapat menjadi periodontitis. Gingivitis dapat terjadi pada usia berapa pun, tetapi paling sering timbul semasa remaja.⁴



Gambar 2.1 a) Gingiva normal dan b) gingiva yang mengalami peradangan.⁷



Gambar 2.2 Gingivitis.⁸

Gingivitis dapat diklasifikasikan menurut penyebaran, lama, etiologi, patogenesis, dan keparahan. Menurut cara penyebaran gingivitis terjadi secara menyeluruh, setempat, tepi atau papiler. Lama gingivitis dapat akut atau kronis. Berdasarkan etiologi gingivitis, meliputi: aktinomikotik, diabetik, hormonal, leukemik, psoriasis, skorbutik, *human immunodeficiency virus* (HIV).⁴

Gingivitis paling sering terjadi kronis dan tanpa rasa nyeri, tetapi pada saat gingivitis akut, rasa nyeri dapat menutupi keadaan kronis tersebut. Keparahan gingivitis paling sering dinilai berdasarkan perubahan-perubahan dalam warna, kontur, konsistensi, dan adanya pendarahan. Gingivitis kronis menunjukkan tepi gingiva membengkak merah dengan *papilla interdental* menggelembung dan mempunyai sedikit warna merah ungu. *Stippling* hilang ketika jaringan-jaringan tepi membesar. Keadaan tersebut mempersulit pasien untuk mengontrolnya, karena perdarahan dan rasa nyeri akan timbul oleh tindakan yang paling ringan

sekalipun, karenanya pasien akan mengurangi kekerapan dan keefektifan penyikatan. Perawatan untuk gingivitis akut dan kronis terdiri atas menghilangkan plak gigi, diikuti oleh kebersihan mulut sehari-hari.⁴

2.2 Keradangan

2.2.1 Definisi Keradangan

Keradangan adalah reaksi pertahanan tubuh setempat dari jaringan hidup atau sel terhadap iritasi, trauma dan infeksi. Keradangan ini merupakan suatu proses yang berakibat akumulasi cairan dan leukosit dalam jaringan yang terkena. Akumulasi tersebut bertujuan untuk membatasi mikroba atau bahan asing lainnya sehingga mencegah penyebaran stimulus itu ke daerah lain dalam tubuh.²

2.2.2 Etiologi Keradangan

Etiologi keradangan terbagi dalam 2 golongan, yaitu:²

1. Benda mati:
 - a. Rangsangan fisis, contohnya trauma, benda asing, rangsang panas atau dingin yang berlebihan, trauma, tekanan, listrik, sinar matahari, sinar rontgen dan radiasi.
 - b. Rangsangan kimia, contohnya asam dan basa yang kuat yang menyebabkan iritasi, keracunan obat.
2. Benda hidup:

Contohnya, kuman patogen, bakteri, parasit, dan virus.

Etiologi yang lain yang dapat menyebabkan keradangan yaitu adanya reaksi imunologi dan gangguan vaskuler serta hormonal yang dapat menimbulkan

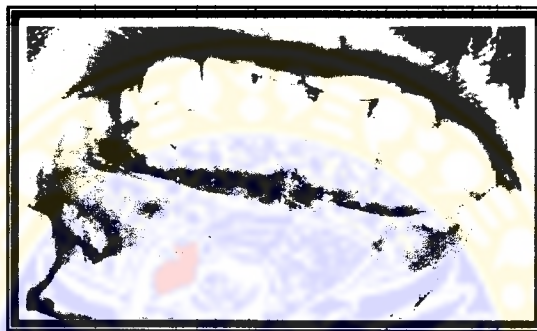
kerusakan jaringan. Benda hidup, kuman dan parasit mengiritasi jaringan melalui zat kimia yang dilepaskan atau diproduksi berupa toksin, dan juga bertindak sebagai rangsang mekanis akibat adanya benda tersebut dalam sel atau jaringan.²

2.2.3 Gejala peradangan

Tanda-tanda utama peradangan ini disebut juga dengan *Cardinal Symptome* yang ditetapkan oleh Cornelius Celsus (gambar 2.3) dan disebabkan karena perubahan pembuluh darah, adalah sebagai berikut:^{9,10}

1. Kemerahan (*rubor*):
terjadi karena jaringan yang meradang mengandung banyak darah akibat kapiler-kapilernya melebar dan kapiler-kapiler yang tadinya kosong menjadi berisi darah juga.
2. Panas (*calor*):
terjadi akibat sirkulasi darah yang meningkat.
3. Pembengkakan (*tumor*):
disebabkan oleh hiperemi dan sebagian besar oleh eksudat yang terjadi pada radang.
4. Rasa nyeri (*dolor*):
disebabkan oleh pengaruh zat pada ujung saraf perasa yang dilepaskan oleh sel yang cedera, zat ini adalah histamin. Rasa nyeri juga disebabkan oleh tekanan yang meninggi dalam jaringan akibat adanya eksudat.
5. Gangguan fungsi (*functiolesia*):
pada bagian yang bengkak, nyeri disertai sirkulasi abnormal dan lingkungan kimiawi lokal yang abnormal, berfungsi secara abnormal.

Dengan cara apa fungsi jaringan meradang ini terganggu sampai saat ini belum diketahui. Gejala-gejala ini merupakan akibat dari gangguan aliran darah yang terjadi karena kerusakan jaringan dalam pembuluh pengalir terminal, gangguan keluarnya plasma darah (eksudasi) ke dalam ekstrasel akibat adanya peningkatan permeabilitas kapiler dan adanya rangsangan pada reseptor nyeri. Reaksi ini disebabkan oleh pembebasan bahan-bahan mediator (histamin, serotonin, prostaglandin, kinin).

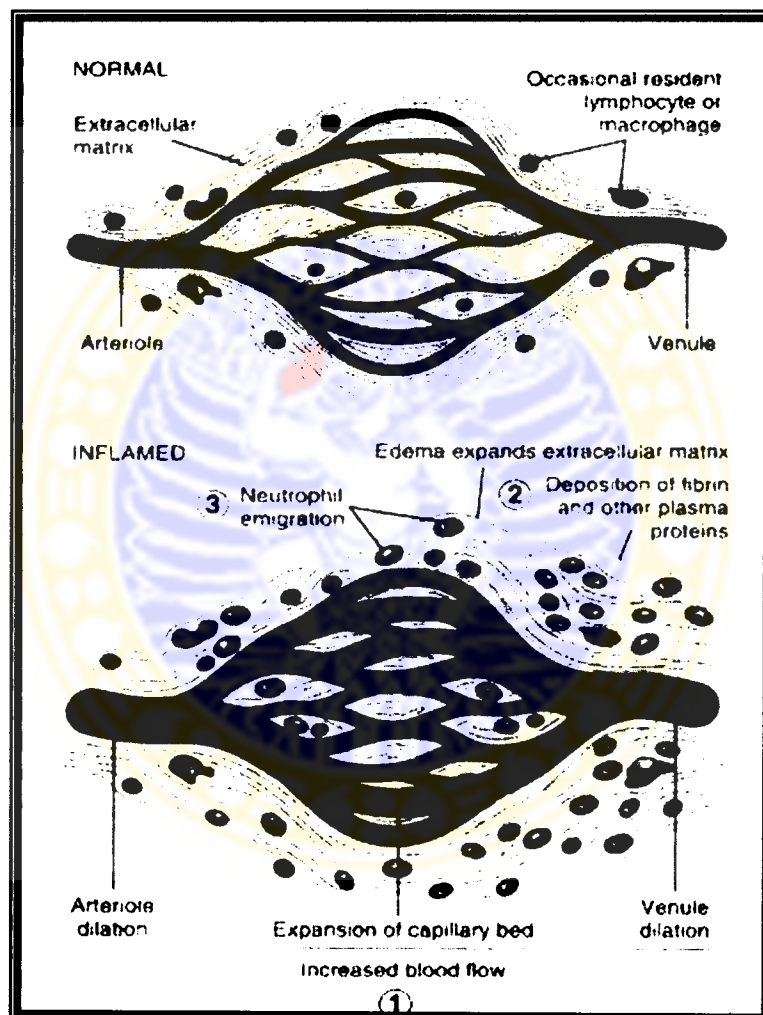


Gambar 2.3 *Cardinal Symptome*.¹¹

2.2.4 Patogenesis Keradangan

Makrofag pada jaringan berperan sebagai garis pertahanan pertama untuk melawan infeksi dalam waktu beberapa menit setelah peradangan dimulai, makrofag telah terdapat di jaringan. Bila diaktifkan oleh produk infeksi dan peradangan, efek yang mula-mula terjadi adalah vasodilatasi (gambar 2.4), yaitu pembesaran setiap sel-sel dengan cepat, selanjutnya banyak makrofag yang sebelumnya terikat menjadi lepas dari perlekatannya, membentuk garis pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi selama jam pertama dan seterusnya, dilanjutkan dengan migrasi neutrofil ke tempat yang mengalami keradangan. Dalam 1 jam atau jam-jam berikutnya setelah peradangan dimulai, sejumlah besar neutrofil dari darah mulai menginvasi area yang meradang tersebut. Bersama dengan invasi

neutrofil, maka monosit dari darah akan memasuki jaringan yang meradang dan membesar menjadi makrofag, kemudian akan terjadi peningkatan produksi granulosit dan monosit oleh sumsum tulang. Proses tersebut disebabkan oleh perangsangan sel-sel progenitor granulositik dan monositik pada sumsum yang memerlukan waktu 3-4 hari sebelum granulosit dan monosit yang baru terbuka.¹²



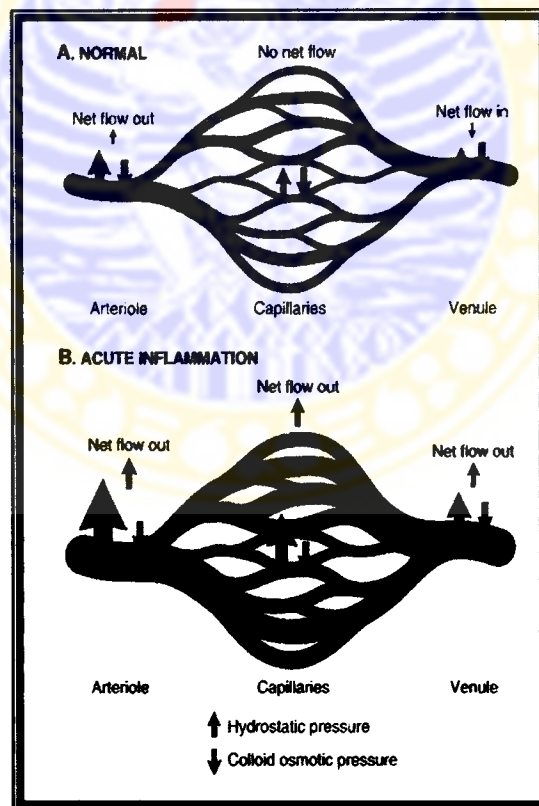
Gambar 2.4 Mekanisme keradangan.¹²

2.2.5 Macam-macam peradangan

Secara umum peradangan dibagi menjadi peradangan akut dan peradangan kronis, tetapi dalam prakteknya, hal ini bisa tumpang tindih dan keduanya dapat muncul secara bersamaan.¹³

2.2.5.1 Keradangan akut

Keradangan akut terjadi dengan cepat dan merupakan respon awal atau perubahan dini saat tubuh terkena iritasi, trauma, dan jejas yang terjadi dalam beberapa jam atau hari, dan menunjukkan usaha tubuh untuk menghancurkan atau menetralkan agen penyebab.¹³



Gambar 2.5 Perubahan pembuluh darah pada peradangan akut.¹²

Keradangan akut memiliki 3 proses utama (gambar 2.5), yaitu:^{12,14}

- a. vasodilatasi yang menyebabkan peningkatan aliran darah,
- b. perubahan struktur mikrovaskuler yang menyebabkan protein plasma dari leukosit keluar dari sirkulasi, dan
- c. emigrasi leukosit dari mikrosirkulasi dan akumulasi pada fokus- fokus jejas.

Penyebab terjadinya keradangan akut ini, antara lain:¹³

- a. organisme: bakteri, virus, parasit
- b. trauma mekanis: terpotong, terbentur
- c. zat-zat kimiawi: anorganik (asam-asam kuat, alkali kuat), organik, cairan tubuh yang dikeluarkan (misalnya urin dan empedu)
- d. radiasi: ultraviolet
- e. perbedaan temperatur yang besar: dingin, panas
- f. kehilangan suplai darah: infarksi
- g. reaksi imunologis: kompleks imun

2.2.5.2 Keradangan kronis

Keradangan kronis terjadi jika jejas tidak dapat dinetralisir. Keradangan kronis diketahui sebagai keradangan yang terjadi dalam waktu yang lama, dapat terjadi beberapa minggu atau bahkan bulan dan merupakan keradangan yang aktif. Keradangan kronis biasanya berbahaya, dan dapat disebabkan karena infeksi yang bersifat persisten seperti oleh karena bakteri *Tubercle bacilli*, *Triponema pallidum*

dan jamur. Selain itu dapat terjadi karena terpapar agen toksin dalam waktu lama baik eksogen maupun endogen.^{12,14}

Keradangan kronis memiliki sifat yang khas, sebagai berikut:¹²

- a. inflamasi dengan sel mononuklear yang terdiri dari makrofag, limfosit, sel plasma
- b. kerusakan jaringan
- c. usaha penyembuhan oleh jaringan ikat yang menggantikan jaringan yang rusak diakhiri dengan proliferasi pembuluh darah kecil atau angiogenesis dan fibrosis. Angiogenesis atau fibrosis juga merupakan komponen dari penyembuhan dan perbaikan.

Penyebab keradangan kronis, antara lain:¹³

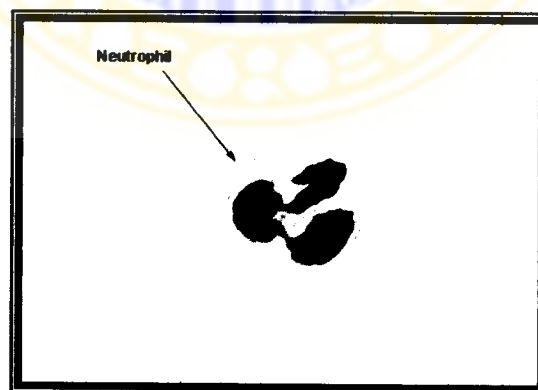
- a. organisme: bakteri (khususnya *Mikobakteri*), treponema (Sifilis), fungi, parasit (misal *Schistosoma*)
- b. benda asing: industri, jahitan luka, bedak, silika, abses
- c. hipersensitivitas seluler (*cell-mediated hypersensitivity*): tuberkulosis, sarkoidosis, penyakit autoimun
- d. suplai darah yang buruk (misal: *ulkus varikosa*)
- e. “zat kimia” (misal: *ulkus peptikus*)
- f. agen penyebab radang akut persisten.

2.2.6 Sel-sel yang berperan dalam peradangan

Sel-sel yang berperan dalam proses peradangan ini dapat berasal dari darah (hematogen) atau sebagian lagi berasal dari jaringan setempat (histogen). Sel-sel yang berperan dalam proses peradangan ini, antara lain neutrofil, makrofag, eosinofil, basofil, mast sel, dan limfosit.¹²

1. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel-sel darah yang menjadi primadona pada peradangan akut. Melalui diapedesis, yaitu usaha sel neutrofil untuk keluar dari pembuluh darah menuju ke lokasi jaringan yang cedera secara kemotaksis sebagai respon dari adanya rangsangan. Sel neutrofil inilah yang paling utama tiba di tempat jejas pada awal peradangan sehingga dapat berfungsi sebagai pertahanan tubuh pertama.¹⁶



Gambar 2.6 Neutrofil.¹⁵

Fungsi neutrofil ini, antara lain:¹⁶

- a. fagositosis,
- b. destruksi sel dengan enzim lisosomal yang dijumpai pada granula intraseluler, dan terdiri dari mieloperoksidase, hidrolase asam, protease, lisosim, dan protein kation.

2. Makrofag

Makrofag merupakan monosit dalam jumlah kecil yang ada pada darah. Pada peradangan akut makrofag ini berperan dalam fagositik dan membersihkan sisa-sisa jaringan setempat.¹³ Dalam beberapa menit setelah peradangan dimulai, makrofag yang berasal dari sumsum tulang yang dilepas dalam pembuluh darah dan kemudian menyebar ke berbagai organ seperti yang terdapat di jaringan, apakah histiosit dalam jaringan subkutan, makrofag alveolus dalam paru, mikroglia dalam otak, atau jaringan yang lainnya, dengan segera akan memulai kerja fagositiknya. Bila diaktifkan oleh produk peradangan, efek yang mula-mula terjadi adalah pembesaran setiap sel-sel dan memiliki inti yang banyak dengan cepat (*multinucleated giant cell*). Keadaan ini akan diikuti dengan adanya makrofag yang sebelumnya terikat menjadi lepas dari perlekatannya dan membentuk garis pertahanan tubuh yang pertama terhadap peradangan. Jumlah makrofag yang termobilisasi secara dini sangat banyak dan mobilisasi makrofag dari sumsum tulang tersebut dapat sering terjadi bila diperlukan.¹⁶

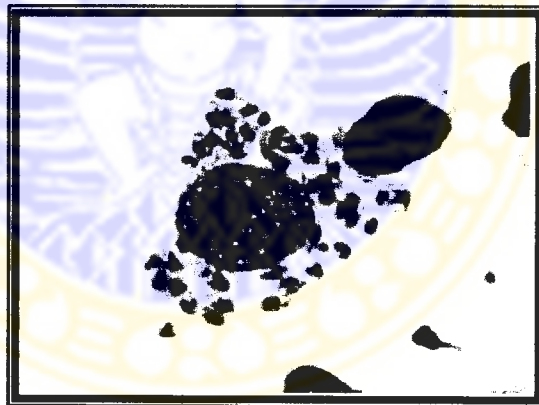
Fungsi makrofag ini, adalah:²

a. Fagositosis

- pada fagositosis membrana sitoplasma akan mengelilingi partikel dan membentuk vakuol intraseluler,
- pinositosis, membrana sel mengelilingi cairan ekstraseluler serta partikel,
- enzim lisosom makrofag mempunyai zat yang bersifat degradatif mirip seperti yang dijumpai pada neutrofil.

b. Oponisasi

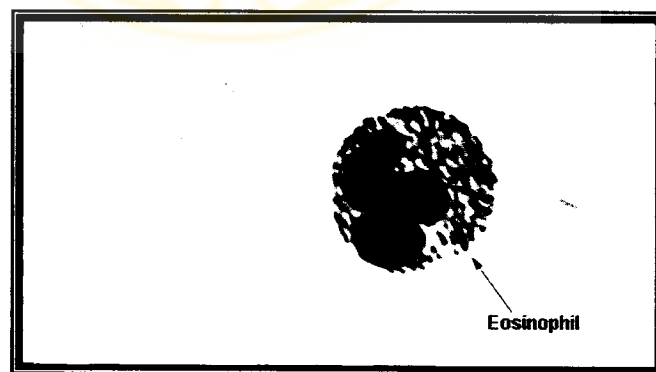
Makrofag mempunyai reseptor permukaan untuk imunoglobulin G (Ig G).



Gambar 2.7 Makrofag.¹⁵

3. Eosinofil

Disebut demikian karena sitoplasmanya mengandung granula yang kasar dan berwarna merah terang, serta berbentuk polimorfonuklear yang mirip dengan neutrofil, tetapi intinya lebih sederhana sering didapatkan hanya berlobus dua. Dalam keadaan normal jumlahnya dalam darah hanya sedikit dibandingkan dengan jumlahnya dalam jaringan dan akan meningkat pada saat keadaan alergi atau infeksi oleh karena parasit. Sejumlah besar sel eosinofil dapat dijumpai dalam jaringan di mana terdapat parasit, juga dapat dijumpai dalam jumlah besar pada penyakit asma bronkial. Pada kedua keadaan ini, adanya eosinofil mungkin karena adanya reaksi terhadap protein asing. Biasanya sel ini akan bermigrasi dari pembuluh darah dalam jumlah besar jika ada proses penyembuhan dari suatu radang yang nonspesifik. Pertambahan jumlah sel ini pada fokus radang juga merupakan suatu indikasi adanya proses penyembuhan. Eosinofil menghasilkan antihistamin dan berperan untuk mencegah reaksi hipersensitif. Eosinofil ini akan mempunyai sifat fagositosis walaupun ringan.^{2,17}



Gambar 2.8 Eosinofil.¹⁵

4. Basofil

Dengan pewarnaan jaringan, sel ini nampak bergranula kasar dan berwarna biru kehitaman, karena itu disebut basofil. Basofil ini sangat jarang dijumpai dalam sirkulasi darah, dapat berasal dari sel mast yang banyak dijumpai di sekitar pembuluh darah dan merupakan sumber utama dari heparin dan histamin. Kedua mediator kimia tersebut dilepaskan jika sel mast dan basofil hancur, dan kedua zat ini memegang peranan dalam pengontrolan radang. Jumlah sel basofil dapat meningkat, misalnya pada leukemia mielogen. Sel basofil ini berperan juga dalam reaksi hipersensitivitas.^{2,17}

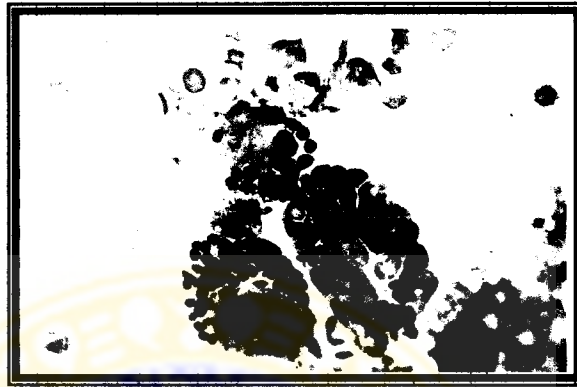


Gambar 2.9 Basofil.¹⁵

5. Sel mast

Sel mast ini merupakan sel jaringan ikat yang terletak dekat dengan arteriol. Sel mast ini fungsinya belum jelas, diduga memproduksi suatu asam mukopolisakarida, heparin dan histamin, selain itu juga mengandung serotonin dalam jumlah yang kecil. Pada peradangan akut, sel ini sangat aktif dan dengan keaktifan sel mast ini granulanya akan hilang sehingga sel ini tidak tampak

lagi. Pada saat hancur, akan dilepaskan histamin dan serotonin dan akan menyebabkan perubahan pada endotel pembuluh darah, yaitu kenaikan kapasitas vaskular akibat dilatasi pembuluh darah.^{2,17}

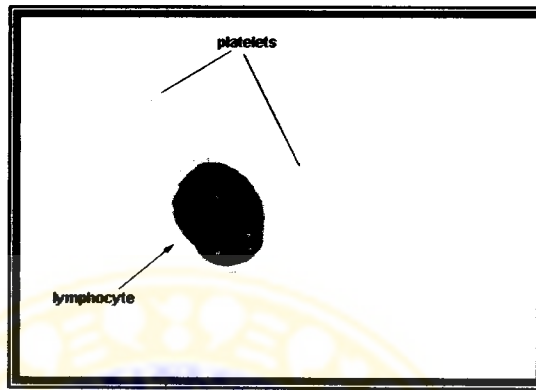


Gambar 2.10 Sel mast.¹⁸

6. Limfosit

Limfosit dijumpai pada berbagai jenis peradangan, khususnya pada keadaan setelah neutrofil berkurang yaitu pada akhir proses peradangan, dan tidak bersifat kemotaktik atau fagositik. Limfosit didominasi oleh nukleus yang besar dan bulat yang mengandung kromatin padat, sedangkan sitoplasmanya sedikit, nukleusnya pucat dan tidak bergranula. Sel limfosit dibentuk dalam limfonodus dan kadang-kadang pada folikel limfoid yang kecil, misalnya pada tonsil, usus halus, dan sumsum tulang normal. Di dalam jaringan, sel ini nampak pada radang menahun dalam jumlah yang meningkat. Gerakan sel limfosit jauh lebih lambat sehingga baru terlihat jelas pada radang kronis, umur sel ini hanya 4-5 hari, jumlahnya meningkat pada penyakit tertentu yang berhubungan dengan reaksi radang, misalnya tuberkulosis dan infeksi mononukleosis. Fungsi utama sel ini adalah

melepaskan zat antibodi. Sirkulasi dari sel ini juga dipengaruhi oleh hormon steroid adrenal. Pada keadaan tertentu, sel ini dapat berubah menjadi mononukleus dengan daya fagositosis yang besar seperti makrofag jaringan.²



Gambar 2.11 Limfosit.¹⁵

2.2.7 Mediator Kimiawi

Mediator kimia merupakan faktor-faktor kimia yang berhubungan dengan peradangan. Perubahan pada vaskuler dan seluler yang terjadi dapat disebabkan oleh efek langsung dari iritan, namun sebagian besar terutama karena adanya bermacam-macam zat yang disebut mediator kimia, antara lain:¹⁹

1. Histamin

Histamin terdapat dalam semua jaringan pada organisme manusia. Kadar histamin paling tinggi ditemukan pada kulit, mukosa usus dan paru-paru. Histamin terdapat dalam sel mast dan leukosit basofil dalam bentuk tindak aktif secara biologik dan disimpan terikat pada heparin dan protein basa.

Histamin ini dapat dibebaskan dari sel-sel ini pada:

- a. reaksi hipersensitivitas
- b. rusaknya sel (misalnya pada luka) akibat senyawa kimia

Histamin ini bekerja pada 2 reseptor yang berbeda yang disebut reseptor H_1 dan reseptor H_2 .

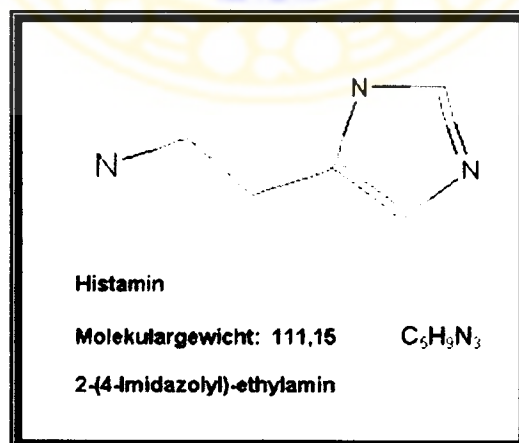
Stimulasi pada reseptor H_1 menimbulkan:

- a. vasokonstriksi pembuluh-pembuluh yang lebih besar,
- b. kontraksi otot bronkus, otot usus dan otot uterus, dan
- c. kontraksi sel-sel endotel serta kenaikan aliran limfe.

Stimulasi pada reseptor H_2 menimbulkan:

- a. dilatasi pembuluh paru-paru,
- b. meningkatkan frekuensi dan kontraksi jantung, serta
- c. kenaikan sekresi kelenjar, terutama dalam mukosa lambung.

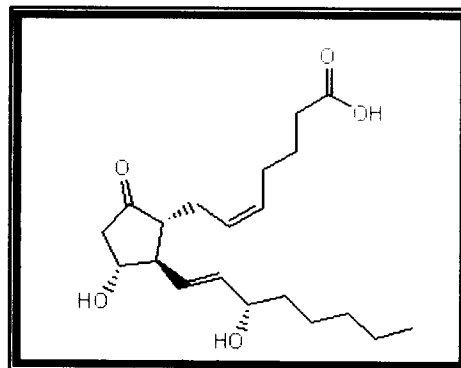
Stimulasi pada kedua reseptor menyebabkan vasodilatasi arteriol dan pembuluh darah koronaria.¹⁹



Gambar 2.12 Struktur Histamin.²⁰

2. Prostaglandin

Nama prostaglandin timbul karena mula-mula ditemukan dalam sekret prostat, akan tetapi prostaglandin tidak hanya terdapat dalam sekret prostat, melainkan terdapat dalam semua organ. Prostaglandin dapat dianggap sebagai hormon lokal, karena kerjanya terbatas pada organ penghasil dan segera diinaktifkan di tempat yang sama. Prostaglandin selalu dilepaskan ketika sel mengalami kerusakan dan terdeteksi dalam konsentrasi yang tinggi pada eksudat dari radang. Pembebasan prostaglandin terjadi oleh karena rangsangan saraf, berbagai senyawa mediator (misalnya histamin) atau hormon saluran cerna (misalnya gastrin). Nor adrenalin juga membebaskan prostaglandin, yang sebaliknya menghambat pembebasan nor adrenalin dari saraf adrenergik. Prostaglandin terpenting yang terdapat alamiah adalah PGE_1 , PGD_2 dan PGF_2 , kerjanya sangat kompleks. Secara patofisiologi, prostaglandin terlibat pada terjadinya nyeri, pada proses peradangan dan pada saat timbulnya udem, selanjutnya pada diare akibat alergi dan keluhan disminorea. Secara terapeutik, prostaglandin digunakan untuk menghentikan kehamilan atau dalam proses melahirkan.¹⁹



Gambar 2.13 Struktur Prostaglandin.²¹

3. Kinin

Kinin adalah peptida yang aktif secara biologik, yang dalam plasma darah dibentuk dari suatu α_2 -globulin, yaitu kininogen. Kinin merupakan senyawa yang sangat berkhasiat yang mungkin tidak memiliki arti fisiologi tetapi memiliki arti patologi. Senyawa ini meningkatkan volume jantung permenit, menyebabkan vasodilatasi perifer sehingga menyebabkan penurunan tekanan darah, menaikkan ketetapan kapiler sehingga menyebabkan edema, mempunyai kerja bronkokonstriksi yang kuat dan dapat mempengaruhi otot polos usus, baik konstriksi maupun relaksasi. Kinin dapat bekerja sebagai mediator nyeri dan juga sebagai pencetus nyeri. Kinin ikut bekerja pada terjadinya gejala yang spesifik (kenaikan darah, pembentukan edema dan nyeri). Kinin dapat mendatangkan semua tanda kardinal dari peradangan, dapat menyebabkan akumulasi dari leukosit dan berinteraksi dengan reseptor yang terdapat pada leukosit dan fagosit.^{19,22}

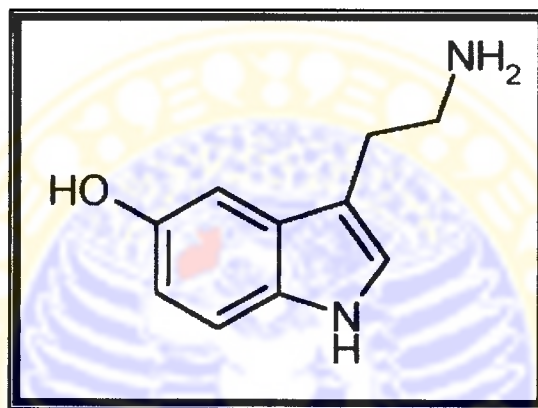
4. Leukotrin

Asam arakhidonat diubah menjadi leukotrin oleh enzim lipoksigenase. Leukotrien mempunyai efek kemotaktik yang kuat atas eosinofil, neutrofil dan makrofag serta meningkatkan bronkokonstriksi dan permeabilitas vaskular.²³

5. Serotonin

Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) dalam organisme hewan menyusui terdapat baik sebagai neuronal maupun ekstra neuronal. Sekitar 90% 5-HT yang ada pada tubuh manusia terletak pada traktus gastrointestinal, terutama di

sel-sel enterocromaffin. 5-HT disimpan dalam granula, terikat pada ATP serta protein tak tergantung pada macam selnya. Dari granula ini, serotonin dibebaskan jika sel dirangsang melalui eksostosis dan mengaktifkan reseptor spesifik. Di otak 5-HT berfungsi sebagai transmittor syaraf triptageminergik, sedangkan pada saluran cerna berfungsi mengatur motilitas saluran cerna dan 5-HT yang dilepas dari trombosit dapat berperan dalam hemostasis dan penyakit vaskuler.^{19,22}



Gambar 2.14 Struktur Serotonin.²⁴

2.3 Radikal Bebas

2.3.1 Pengertian Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan salah satu produk antara yang terbentuk dalam berbagai proses reaksi dan metabolisme sel, yang dapat menyebabkan kerusakan sel atau jaringan sehingga mengakibatkan terjadinya bermacam kelainan tubuh.²⁵

Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital luar, termasuk di antaranya adalah atom hidrogen, logam-logam transisi dan molekul oksigen. Adanya “elektron-tidak-

berpasangan” menyebabkan radikal bebas (diberi simbol $R\bullet$) secara kimiawi sangat reaktif atau tidak stabil, sehingga untuk memperoleh pasangan elektron senyawa ini akan menjadi senyawa yang tidak normal dan memulai reaksi berantai yang dapat merusak sel-sel jaringan penting dalam tubuh. Radikal bebas dapat bermuatan positif (kation), negatif (anion) atau tidak bermuatan.²⁵

Sebenarnya, reaksi pembentukan radikal bebas merupakan mekanisme biokimia tubuh normal. Radikal bebas lazimnya hanya bersifat perantara yang bisa dengan cepat diubah menjadi substansi yang tak lagi membahayakan tubuh. Namun, bila radikal bebas sempat bertemu dengan enzim atau asam lemak tak jenuh ganda, maka merupakan awal dari kerusakan sel akan terjadi.²⁵

2.3.2 Etiologi Radikal Bebas

Secara umum, radikal bebas dapat terbentuk melalui salah satu cara sebagai berikut:

1. Melalui absorpsi radiasi (ionisasi, ultraviolet, radiasi sinar tampak, radiasi panas), atau
2. Melalui reaksi redoks, dengan mekanisme reaksi ikatan homolitik atau pemindahan elektron.

Pengaruh radiasi ionisasi terhadap materi biologik akan menghasilkan bermacam-macam radikal bebas yang kompleks terutama radikal hidrogen ($H\bullet$), hidroksil ($OH\bullet$), dan elektron yang siap berinteraksi dengan biomolekul-biomolekul lain yang berdekatan. Energi panas juga dapat menghasilkan radikal bebas. Secara umum, suhu tinggi dibutuhkan untuk memecahkan ikatan kovalen, tetapi beberapa ikatan yang relatif tidak stabil dapat dipecahkan secara homolitik

pada suhu 30° – 50°C. Senyawa-senyawa demikian sebagian besar merupakan pencetus (*initiator*) reaksi pembentukan radikal bebas. Zat-zat organik ataupun xenobiotik yang terpapar suhu tinggi, misalnya polutan, sampah organik yang dibakar, rokok yang terbakar, menghasilkan campuran radikal bebas yang kompleks. Beberapa reaksi redoks penghasil radikal bebas membutuhkan katalisator, biasanya logam transisi atau suatu enzim (metaloenzim atau *flavour protein*).²⁵

Berbagai proses metabolisme normal dalam tubuh dapat menghasilkan radikal bebas dalam jumlah kecil sebagai produk antara. Di dalam sel hidup radikal bebas terbentuk pada membran plasma dan organel-organel seperti mitokondria, peroksisom, retikulum endoplasmik dan sitosol, melalui reaksi-reaksi enzimatis fisiologik yang berlangsung dalam proses metabolisme. Proses fagositosis oleh sel-sel fagositik termasuk netrofil, monosit, makrofag dan eosinofil, juga menghasilkan radikal bebas yaitu superoksida ($O_2\cdot$).²⁵

2.3.3 Sifat Radikal Bebas

Radikal bebas bersifat sangat reaktif, dapat menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak berbagai komponen sel hidup seperti protein, gugus tiol non protein, lipid, karbohidrat, dan nukleotida. Terhadap protein radikal bebas dapat menyebabkan fragmentasi dan *cross linking*, sehingga mempercepat terjadinya proteolisis. Pengaruh radikal bebas pada gugus tiol enzim akan menyebabkan antara lain perubahan dalam aktivitas enzim tersebut. Terhadap lipid menyebabkan reaksi peroksidasi yang akan mencetuskan proses otokatalitik yang akan menjalar sampai jauh dari tempat asal reaksi semula. Terhadap nukleotida

radikal bebas akan menyebabkan terjadinya perubahan struktur (DNA atau RNA) yang menyebabkan terjadinya mutasi atau sitotoksis.^{25,26}

Efek biologik peroksidasi lipid membran bergantung antara lain pada populasi sel yang bersangkutan dan profil asam lemak pada membran fosfolipid. Contoh, membran mitokondria dan mikrosom sensitif terhadap peroksidasi lipid karena kandungan asam lemak tak jenuh yang majemuk pada fosfolipid membran cukup tinggi. Umumnya semua membran peka terhadap reaksi peroksidasi lipid dalam derajat yang berbeda-beda.^{25,26}

Kerusakan struktur subseluler secara langsung mempengaruhi pengaturan metabolisme. Sebagai contoh adalah disrupsi membran lisosom menyebabkan lepasnya enzim-enzim hidrolitik lisosom yang selanjutnya mampu memperantarai pengrusakan intraseluler, dan memperkuat kemampuan radikal bebas dalam menginduksi kerusakan sel.^{25,26}

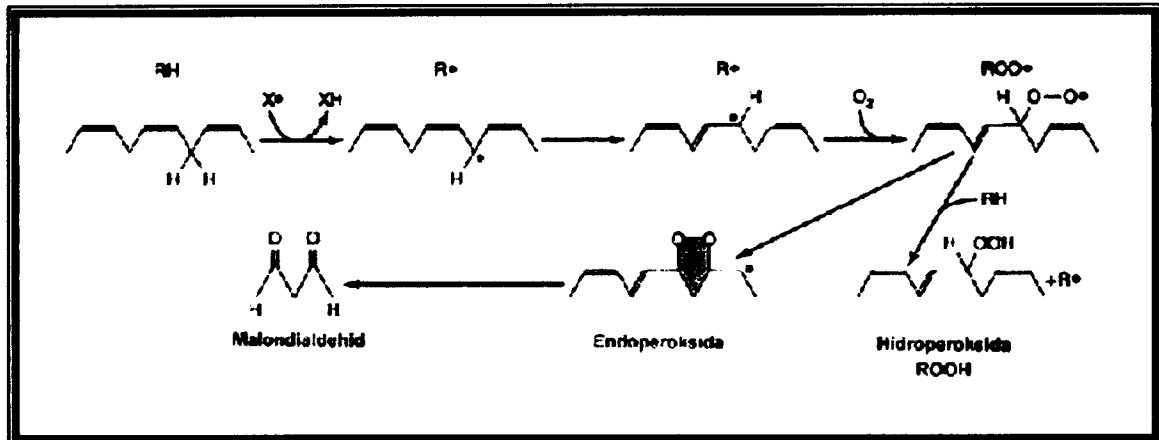
Dalam keadaan normal tubuh memiliki mekanisme pertahanan terhadap kerusakan oleh beragam radikal bebas, efisien dan tersebar di berbagai tempat dalam sel. Menurut konsep radikal bebas, kerusakan sel akibat molekul radikal baru dapat terjadi bila kemampuan mekanisme pertahanan tubuh sudah dilampaui atau menurun.²⁵

2.3.4 Mekanisme kerja radikal bebas

Kerusakan sel oleh radikal bebas reaktif didahului oleh kerusakan membran sel, dengan terjadi rangkaian proses sebagai berikut:

- (a) terjadi ikatan kovalen antara radikal bebas dengan komponen-komponen membran (ensim-ensim membran, komponen karbohidrat membran plasma), sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi reseptor;
- (b) Oksidasi gugus tiol pada komponen membran oleh radikal bebas yang menyebabkan proses transport lintas membran terganggu;
- (c) Reaksi peroksidasi lipid dan kolesterol membran yang mengandung asam lemak tidak jenuh majemuk (PUFA = *poly unsaturated fatty acid*). Proses peroksidasi lipid terdiri dari 3 reaksi utama (gambar 2. 15), yaitu:
 1. Inisiasi, yaitu terjadi pembentukan radikal asam lemak,
 2. Propagasi, yaitu radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi, dan
 3. Terminasi, yaitu radikal peroksi akan menyerang asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak yang baru.^{6,33}

Hasil peroksidasi lipid membran oleh radikal bebas berefek langsung terhadap kerusakan membran sel, antara lain dengan mengubah fluiditas, *cross-linking*, struktur dan fungsi membran; dalam keadaan yang lebih ekstrim akhirnya akan menyebabkan kematian sel.²⁵

Gambar 2.15 Proses lipid peroksidasi.³³

2.3.5 Macam-macam Radikal Bebas

Macam-macam radikal bebas, antara lain:²⁶

1. Radikal superoksida (O₂-•)

Radikal ini merupakan jenis yang paling banyak diteliti, dan terbentuk bila 1 molekul O₂ menerima 1 elektron.



Superoksida bersifat oksida atau reduktan, dapat bereaksi dengan berbagai substrat biologik. Reaktivitas O₂-• sangat terbatas karena adanya dismutasi spontan yang dapat terjadi pada pH fisiologik, membentuk H₂O₂ dan O₂. Tetapi dengan terbatasnya reaktivitas O₂-• menyebabkan radikal ini dapat berdifusi dan bereaksi dengan substratnya dalam jarak yang relatif lebih jauh dari tempat asalnya.

2. Hidrogen peroksida (H_2O_2)

Penambahan 1 elektron pada radikal $O_2\cdot$ menghasilkan ion peroksida O_2^{2-} yang tidak bersifat radikal, dan pada pH fisiologik akan segera mengalami protonasi membentuk H_2O_2 . Derivat oksigen ini bersifat oksidan kuat tetapi bereaksi lambat dengan substrat organik, dan dianggap toksik pada kadar tinggi. Meskipun bukan radikal bebas, akumulasi H_2O_2 dapat berbahaya bila terdapat bersama-sama dengan logam (Fe,Cu) atau zat-zat kelator (*Chelating agents*) karena akan bereaksi membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif. Akumulasi hidroperoksida secara langsung bersifat toksik dan dapat menginaktivasi enzim-enzim dengan cara oksidasi terhadap residu asam amino (misal metionin, histidin, sistein, lisin) atau memperantarai reaksi polimerasi.

3. Radikal hidroksil ($OH\cdot$)

Radikal hidroksil adalah oksidan yang sangat reaktif dan tidak stabil serta dapat bereaksi dengan hampir semua substrat biologik. Karena sangat reaktif efek radikal ini hanya berlangsung di daerah yang dekat dengan tempat terbentuknya, dan dalam kondisi fisiologik normal tidak ditemukan radikal hidroksil dalam kadar yang besar.²⁵

4. Radikal alkoksil ($RO\cdot$)

5. Radikal peroksil ($ROO\cdot$)

6. Peroksidal lipid ($LOOH$)

7. Singlet Oksigen (IO_2)

8. Ion Hipoklorit (OCl^-)

2.3.6 Sumber Radikal Bebas

Tabel 2.1 Sumber Radikal Bebas.²⁷

Sumber internal	Sumber eksternal
Mitokondria	Rokok sigaret
Fagosit	Polutan lingkungan
Xantin oksidasi	Radiasi
Reaksi yang melibatkan besi dan logam transisi lainnya	Obat-obatan tertentu, pestisida, dan anatesi dan larutan industri
<i>Arakhidonat pathway</i>	Ozon
Peroksisom	
Olahraga	
Peradangan	
Iskemia / reperfusi	

2.3.7 Dampak Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai atom dengan elektron yang tidak berpasangan sehingga radikal ini tidak stabil dan mempunyai reaktifitas yang tinggi. Jika bebas tidak diinaktivasi, reaktivitasnya dapat merusak seluruh tipe makromolekul seluler, antara lain:²⁷

1. Kerusakan DNA (*deoxy nucleid acid*) pada inti sel

Senyawa radikal bebas merupakan salah satu faktor penyebab kerusakan DNA di samping penyebab lain, seperti virus, radiasi, dan zat kimia karsinogen. Bila kerusakan tidak terlalu parah, masih dapat diperbaiki oleh sistem perbaikan DNA, akan tetapi apabila sudah menyebabkan rantai DNA terputus di berbagai tempat, kerusakan ini tidak dapat diperbaiki lagi sehingga pembelahan sel akan terganggu, bahkan dapat menyebabkan terjadinya

perubahan abnormal yang mengenai gen tertentu dalam tubuh yang dapat menimbulkan penyakit kanker.²⁷

2. Kerusakan pada membran sel

Komponen terpenting dalam membran sel mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas. Kalau ini terserang struktur dan fungsi membran akan berubah yang dalam keadaan ekstrem akhirnya mematikan sel-sel pada jaringan tubuh.²⁷

3. Kerusakan protein

Terjadinya kerusakan protein akibat serangan radikal bebas ini termasuk oksidasi protein yang mengakibatkan kerusakan jaringan tempat protein itu berbeda. Contohnya kerusakan protein pada lensa mata yang mengakibatkan katarak.²⁷

4. Kerusakan lipid peroksida

Ini terjadi bila asam lemak tak jenuh terserang radikal bebas. Dalam tubuh kita, reaksi antar zat gizi tersebut dengan radikal bebas akan menghasilkan peroksidasi yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan sel, yang dianggap salah satu penyebab terjadinya berbagai penyakit degeneratif (kemerosotan fungsi tubuh).²⁷

5. Proses penuaan

Proses penuaan berlangsung ketika sel-sel secara permanen dirusak oleh serangan terus menerus dari sejumlah partikel kimia yang disebut radikal-radikal bebas. Pada umumnya, semua sel jaringan organ dapat menangkal serangan radikal bebas karena di dalamnya terdapat sejenis enzim khusus yang mampu melawan, karena manusia secara alami mengalami degradasi

seiring dengan peningkatan usia akibat radikal bebas itu sendiri, otomatis pemusnahannya tidak pernah mencapai 100% meski secara teori dapat dipunahkan oleh berbagai antioksidan. Belum lagi adanya rangsangan untuk membentuk radikal bebas yang tidak terpunahkan. Kerusakan jaringan secara pelan ini merupakan proses terjadinya penuaan, seperti kehilangan elastisitas jaringan kolagen dan otot sehingga kulit tampak keriput, terjadinya lipofusin atau bintik-bintik pigmen kecoklatan di kulit yang merupakan timbunan sisa pembakaran dalam sel. Yang ingin awet muda tentu perlu banyak mengkonsumsi zat gizi yang meminimalkan efek radikal bebas ini.²⁷ Radikal bebas tidak selalu merugikan, misalnya, radikal bebas berperan dalam pencegahan penyakit yang disebabkan karena mikrobial melalui sel-sel darah khususnya yang disebut fagosit.²⁷

2.4 Kadar Malondialdehid (MDA)

Pada membran sel, radikal hidroksil dapat menimbulkan reaksi rantai peroksidasi lipid yang mengakibatkan rantai asam lemak terputus menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel, antara lain berbagai macam aldehida, seperti MDA, 9-hidroksil, serta bermacam-macam hidrokarbon seperti etana (C_2H_6) dan pentana (C_5H_{12}).²⁹

Kadar MDA sebagai indikator aktivitas radikal bebas. Pengukuran kadar MDA pada plasma merupakan cara pengukuran aktivitas radikal bebas secara tidak langsung, sebab yang diukur adalah produk dari reaksi radikal bebas, bukan pengukuran radikal bebas secara langsung. MDA terbentuk dari peroksida lipid (*Lipid Peroxidation*) pada membran sel, yaitu reaksi radikal bebas (radikal

hidroksil) dengan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). Reaksi tersebut terjadi secara berantai dan akibat akhir dari reaksi rantai tersebut akan terbentuk hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida tersebut dapat menyebabkan dekomposisi beberapa produk aldehyd yang bersifat toksik terhadap sel dan berbeda panjang rantainya, antara lain MDA, yang merupakan salah satu aldehyd utama yang terbentuk. Apabila reaksi berantai dari proses peroksidasi lipid tersebut tidak diputus, maka akan menghasilkan MDA yang tinggi. Kadar MDA yang tinggi merupakan indikasi kerusakan membran sel yang tinggi.⁶

Kadar radikal bebas dapat diukur secara langsung menggunakan *Electrone Paramagnetic Resonance Spectroscopy* (EPRS) atau sering dikenal sebagai *Electrone Spin Resonance* (ESR). Teknik ini dikerjakan dengan mengukur perubahan energi yang terjadi saat elektron yang tidak berpasangan bereaksi dengan medan magnetik eksternal. ESR dipakai untuk mendeteksi secara langsung radikal $O_2\bullet$ dan $OH\bullet$, namun teknik ini kurang sensitif jika digunakan pada makhluk hidup. Terdapat metode lain untuk mengukur kadar radikal bebas secara tidak langsung, seperti metode *fingerprinting*. Metode *fingerprint assay* digunakan untuk menentukan adanya radikal bebas dalam darah dengan menentukan konsentrasi MDA yang merupakan hasil akhir peroksidasi lipid. Senyawa oksigen reaktif dapat dinyatakan sebagai *agent of tissue injury* dengan memeriksa tipe perubahan kimia yang dihasilkan pada saat bereaksi dengan molekul fisiologis. Peroksidasi lipid akan menyebabkan hilangnya rantai asam lemak tidak jenuh dan menghasilkan hidrolisa lipid yang dapat diukur. MDA yang merupakan hasil akhir peroksidasi lipid juga dianggap sebagai *fingerprint assay*.⁶

2.5 Antioksidan

2.5.1 Definisi Antioksidan

Antioksidan ini merupakan senyawa yang mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas.³⁷

Tanpa disadari dalam tubuh kita secara terus-menerus terbentuk radikal bebas melalui peristiwa metabolisme sel normal, peradangan, kekurangan gizi dan akibat respon terhadap pengaruh dari luar tubuh, seperti polusi lingkungan, ultraviolet, asap rokok, dan lain-lain. Untuk mengurangi dampak yang diakibatkan oleh karena adanya radikal bebas tersebut tubuh kita memerlukan suatu substansi penting yaitu antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari berbagai serangan radikal bebas dengan meredam dampak negatif senyawa ini.²⁷

2.5.2 Macam-macam Antioksidan

Sistem antioksidan tubuh sebagai mekanisme perlindungan terhadap serangan radikal bebas, secara alami telah ada dalam tubuh kita. Dari asal terbentuknya, antioksidan dibedakan menjadi 2 yakni intraseluler (di dalam sel) dan ekstraseluler (di luar sel) ataupun dari makanan. Secara umum antioksidan dibagi menjadi 3, yaitu:

1. Antioksidan primer

Antioksidan primer bekerja untuk mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru. Antioksidan primer ini mengubah radikal bebas yang ada menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya, sebelum radikal bebas ini

sempat bereaksi. Contoh antioksidan ini adalah enzim SOD (Superoksida dismutase) yang berfungsi sebagai pelindung hancurnya sel-sel dalam tubuh serta mencegah proses peradangan karena radikal bebas. Enzim SOD dan glutathion sebenarnya sudah ada dalam tubuh kita, akan tetapi dalam bekerjanya membutuhkan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan, seng, dan tembaga. Selenium (Se) juga berperan sebagai antioksidan, dalam menghambat gejala dan penyakit degeneratif.

2. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder berfungsi menangkap senyawa serta mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar.⁶ Contoh antioksidan sekunder, antara lain:

a. Vitamin E

Fungsi vitamin E ini salah satunya sebagai antioksidan yang melindungi tubuh dari kerusakan. Vitamin E ini bekerja bersama dengan antioksidan yang lain, misalnya vitamin C. Vitamin E ini bekerja dalam komponen lemak. Vitamin ini terdapat pada mentega, kacang-kacangan, gandum, dan lain-lain.³⁰

b. Vitamin C

Vitamin C merupakan antioksidan yang paling efektif untuk menghambat terjadinya kerusakan karena radikal bebas. Vitamin C ini bekerja dalam komponen air, seperti pada sitoplasma. Vitamin ini terdapat pada sayuran dan buah-buahan, misalnya jeruk, mangga, brocoli, pepaya, dan lain-lain.³¹

c. Selenium (Se)

Selenium merupakan ko-faktor pada antioksidan enzim glutathione peroksidase (Se-GSH-Px), yang mempunyai banyak bentuk. Defisiensi Se ini terdapat pada penduduk di daerah New Zealand, Keshan di daerah Cina, dan yang lain di mana kadar Se-nya rendah. Defisiensi Se dapat menyebabkan penyakit hati.³²

d. Karoten

Ada \pm 600 atau lebih karoten pada makanan, β -karoten, *lycopene*, dan lutein yang diketahui dapat mencegah kerusakan karena adanya radikal bebas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa karoten mempunyai efek dapat mencegah kanker prostat. β -karoten ini terkandung dalam makanan misalnya wortel. *Lycopene*, misalnya terkandung dalam tomat, merupakan antioksidan yang efeknya kuat dan dapat mencegah berbagai macam penyakit, misalnya kanker pada rongga mulut, faring, esofagus, usus, dll. Lutein terdapat pada kuning telur, untuk mencegah penyakit mata. Karoten ini bekerja di dalam komponen lemak.³⁰

3. Antioksidan tersier

Antioksidan tersier berfungsi memperbaiki kerusakan sel-sel dan jaringan yang disebabkan oleh karena radikal bebas. Contoh enzim yang memperbaiki DNA pada inti sel adalah metionin sulfoksidan reduktase. Adanya enzim-enzim perbaikan DNA ini berguna untuk mencegah penyakit kanker, misalnya. Hasil berbagai penelitian dengan menggunakan hewan percobaan telah mendukung teori bahwa mengkonsumsi antioksidan yang memadai dapat mengurangi

terjadinya berbagai penyakit seperti kanker, kardiovaskuler, katarak serta penyakit degeneratif lain.³⁰

2.5.3 Sumber Antioksidan

Antioksidan dengan berat molekul kecil lainnya ditemukan dalam makanan, yang diketahui adalah vitamin E, vitamin C dan karotenoid. Beberapa makanan juga mengandung substansi antioksidan lain (tabel 2.2). Sebagian besar antioksidan yang dijumpai dalam makanan tersebut adalah fenolat atau senyawa polifenolat. Meskipun substansi tersebut belum diketahui fungsi nutrisinya, akan tetapi mungkin penting bagi kesehatan manusia karena potensi antioksidannya (tabel 2.3).²⁷

Tabel 2.2 Beberapa makanan yang mengandung antioksidan non-nutrien.²⁷

Produk	Antioksidan
Kedelai	Isoflavon, asam fenolat
Teh hijau, teh hitam	Polifenol, catecin
Kopi	Ester fenolat
Anggur merah	Asam fenolat
<i>Rosemary, sage</i> , bumbu-bumbu lainnya	Asam karnosat, asam rosmarat
Jeruk dan buah-buahan lainnya	Bioflavonoid, chalcone
Bawang merah, zaitun	Quercetin, kaempferol
	Polifenol

Antioksidan dapat disintesis dalam sel (misal, glutathion, enzim katalase antioksidan, superoksidase dismutase (SOD), dan glutathion peroksidase); dihasilkan dari makanan (misal, vitamin E, vitamin C dan flavonoid) atau secara farmakologis dari suplemen dan obat (misal, n-asetilsistein, NAC).²⁷

Sejumlah penelitian epidemiologis telah menguji peranan spesifik nutrisi antioksidan dalam pencegahan penyakit. Sebagai contoh: konsumsi vitamin C yang tinggi dikaitkan dengan penurunan resiko kanker. Vitamin C atau glutathion dapat membersihkan $\text{OH}\bullet$ yang sangat reaktif. Fenolat yang merupakan 1 dari kelompok utama komponen makanan non kanker. Konsumsi vitamin E yang cukup, penting dalam memperkecil resiko penyakit jantung koroner. Vitamin E mencegah penyebaran kerusakan oleh radikal bebas dalam membran biologik dengan kemampuannya membersihkan radikal peroksil. Konsumsi makanan flavonoid, antioksidan yang terdapat dalam sayuran, teh, dan minuman anggur, baru-baru ini juga menunjukkan perbandingan terbalik dengan kematian akibat penyakit jantung koroner. Flavonoid mengurangi $\text{OH}\bullet$, $\text{O}_2\text{-}\bullet$, dan radikal peroksil. Berikut ini dihadirkan tabel nutrisi-nutrisi yang berperan sebagai antioksidan dalam tubuh manusia.²⁷

Tabel 2.3 Nutrien dan pertahanan antioksidan.²⁷

Nutrien	Peranannya dalam tubuh manusia
Besi	Katalase, memperbaiki fungsi mitokondria, hemoglobin
Mangan	Mn-SOD dalam mitokondria
Tembaga	Cu, Zn-SOD caeruloplasmin
Seng	Cu, Zn-SOD : lebih menghasilkan sifat antioksidan*) Menstabilkan struktur membran*)
Protein	Asam amino yang mengandung sulfur diperlukan untuk membuat GSH, SOD, katalase, glutathion reduktase dan peroksidase, transpor logam, dan penyimpanan protein. Albumin, sebagai pembawa antioksidan tembaga <i>sacrificial</i> dalam plasma
Riboflavin (vit.B yang larut dalam air)	Glutathion reduktase, memperbaiki fungsi mitokondria, dibutuhkan untuk membuat FMN dan FAD
Selenium	Glutathion peroksidase, fungsi tyroid; dapat membantu mendetoksifikasi karsinogen*)
Vitamin E (tokoferol, vitamin yang larut lemak)	Melindungi terhadap proses peroksidasi lipid; dapat pula membantu menstabilkan struktur membran
Vitamin C (asam askorbat; vitamin yang larut air)	Enzim hidroksilase; antioksidan yang larut air, mendaur ulang vitamin E*), mengurangi karsinogen nitrosamin
β -karoten	Prekursor vitamin A. dapat mempunyai beberapa sifat antioksidan-pembersih kuat <i>singlet</i> O ₂ , dapat bereaksi dengan radikal peroksil. Beberapa melaporkan bahwa β -karoten menghambat proses peroksidasi lipid dalam membran, tetapi hanya pada konsentrasi O ₂ yang rendah.
Lycopene	Pigmen merah orange pada tomat. Pembersih kuat <i>singlet</i> O ₂ . Diperkirakan menjadi antioksidan <i>in vivo</i> , tetapi belum ditetapkan.
Retinol (vitamin A; vitamin yang larut lemak)	Beberapa sifat antioksidan dibuktikan secara <i>in vitro</i> , tetapi tidak ada bukti yang baik bahwa retinol bekerja sebagai antioksidan secara <i>in vivo</i> .
Nikotinamid (vitamin B)	Dibutuhkan untuk membuat NAD ⁺ , NADH, NADP ⁺ , NADPH- diperlukan untuk glutathion reduktase. Penting dalam metabolisme sel dan produksi energi.

Keterangan:

*) = belum diketahui secara pasti

Beberapa nutrisi yang diketahui sebagai antioksidan, ternyata ada yang mempunyai dampak yang kurang menguntungkan terhadap kesehatan, misalnya: fenolat, β -karoten, vitamin A dan vitamin C.³⁰

Ada bukti yang kuat bahwa makanan fenolat bermanfaat bagi kesehatan manusia, tetapi hubungan antara bioaktivitas dan sifat antioksidannya memerlukan penelitian lebih jauh. Fakta bahwa antioksidan fenolat dapat menjadi prooksidatif dan antioksidatif menunjukkan di bawah kondisi tertentu dan dalam jaringan tertentu, fenolat dapat lebih berisiko oksidatif daripada bermanfaat.²⁷

β -karoten yang bekerja sebagai antioksidan kondisi fisiologis normal (gaya tegang oksigen rendah), dapat juga bekerja sebagai prooksidan pada konsentrasi tinggi dan kondisi yang lebih bersifat oksidatif (seperti dalam paru-paru pada perokok) sehingga meningkatkan risiko kanker paru-paru.^{27,30}

Seperti β -karoten, vitamin A juga disarankan menjadi nutrisi antikarsinogen. Vitamin A sebagian besar berasal dari hewan, sementara β -karoten berasal dari tanaman. Konsumsi yang tinggi akan suplemen vitamin A bukannya tanpa risiko terhadap kesehatan, dan telah dilaporkan menyebabkan nyeri kepala, pusing, insomnia, iritabilitas, nyeri pada persendian dan tulang, kerontokan rambut, kulit kering dan lelah. Apabila diperkirakan membutuhkan lebih banyak vitamin A, tampaknya lebih baik untuk menambah makanan dengan β -karoten yang akan dirubah menjadi vitamin A seperti yang diperlukan oleh tubuh.²⁷

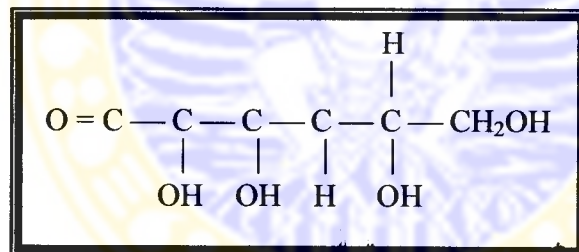
Beberapa penelitian epidemiologis telah menentukan suatu korelasi antara konsumsi vitamin C yang rendah (kadar vitamin C dalam darah rendah) dengan peningkatan risiko kanker, terutama kanker esofagus, kanker mulut, kanker

pankreas, dan kanker perut. Akan tetapi, konsentrasi oral dalam jumlah besar dapat menyebabkan iritasi lambung dengan diare dan asidosis urin, yang dapat dikatakan sebagai awal dari pembentukan batu ginjal.²⁷

2.6 VITAMIN C

2.6.1 Struktur Kimia Vitamin C

Struktur kimia dari vitamin C (asam askorbat) sangat mirip dengan glukosa, dari glukosa inilah asam askorbat diturunkan pada sebagian besar mamalia. Meskipun demikian pada primata, termasuk manusia dan sejumlah hewan lain, misalnya marmut (*guinea pigs*), sebagian kelelawar, burung, ikan, serta invertebrata tidak adanya enzim α -gulonolakton oksidase akan mencegah sintesis tersebut.³³



Gambar 2.16 Struktur Kimia Vitamin C.³³

2.6.2 Karakteristik Vitamin C

Vitamin C merupakan derivat dari heksosa dan cocok digolongkan sebagai suatu karbohidrat. Vitamin ini dalam bentuk kristal berwarna putih sangat larut dalam air dan alkohol serta cepat rusak karena panas dan mudah teroksidasi dalam keadaan larutan, apalagi dalam suasana basa. Vitamin C merupakan vitamin yang paling labil, peka terhadap alkali dan oksidasi, terutama jika ada ion-ion besi dan

tembaga, yang bekerja sebagai katalisator, sebaliknya vitamin ini stabil dalam larutan yang bereaksi dengan asam. Asam askorbat mudah teroksidasi menjadi asam dehidroaskorbat yang mudah pula tereduksi menjadi asam askorbat. Mekanisme di mana vitamin C berperan dalam sistem biologik masih tetap belum jelas, adalah bahwa vitamin C berfungsi sebagai senyawa pereduksi, misalnya proteksi oksidasi pada metabolisme tirosin dan reduksi besi feri menjadi besi fero dalam metabolisme besi. Vitamin C dari makanan diserap usus dan masuk ke dalam peredaran darah terutama melalui usus kecil dalam beberapa jam setelah makan. Kadar vitamin C dalam darah hanya sebentar naik karena zat ini segera diambil jaringan dan setiap ada kelebihan segera dikeluarkan melalui ginjal.^{34,35}

2.6.3 Absorpsi dan Metabolisme Vitamin C

Di dalam tubuh asam askorbat siap diabsorpsi jika jumlah yang masuk kecil. Jika jumlah yang masuk berlebihan, penyerapan lewat usus menjadi terbatas. Keterangan ketersediaan biologis asam askorbat dalam makanan masih langka. Dari yang diketahui, 80 hingga 90 persen vitamin C dalam makanan nampaknya diserap. Asam askorbat yang terabsorpsi, secara cepat mencapai keseimbangan dengan cadangan vitamin tersebut dalam tubuh. Orang dewasa yang sehat yang menerima masukan vitamin C yang cukup mempunyai cadangan dalam tubuh mendekati 1,5 gram asam askorbat.³⁶

2.6.4 Sumber Vitamin C

Sumber vitamin C sebagian besar berasal dari sayur-sayuran dan buah-buahan, terutama buah-buahan segar, oleh karena itu vitamin C sering disebut *Fresh Food Vitamin*. Buah yang masih mentah lebih banyak kandungan vitamin C-nya; semakin tua buah semakin berkurang kandungan vitamin C-nya. Buah jeruk, baik yang dibekukan maupun yang dikalengkan merupakan sumber vitamin C yang tinggi. Demikian juga halnya nanas, dan jambu. Beberapa buah tergolong buah yang tidak asam, seperti pisang, apel, pear, dan *peach* rendah kandungan vitamin C-nya, apalagi bila produk tersebut dikalengkan.³⁴

Bayam, brokoli, cabe hijau, dan kubis juga merupakan sumber yang baik, bahkan juga setelah dimasak. Sebaliknya beberapa jenis bahan pangan hewani seperti susu, telur, daging, ikan, dan unggas sedikit sekali kandungan vitamin C dibandingkan dengan susu sapi.³⁴

Vitamin C mudah larut dalam air dan mudah rusak oleh oksidasi, panas, dan alkali. Karena itu, agar vitamin C tidak banyak hilang, sebaiknya pengirisan dan penghancuran yang berlebihan dihindari. Pemasakan dengan air sedikit dan ditutup rapat sehingga empuk dapat banyak merusak vitamin C. Penambahan baking soda untuk mencegah hilangnya warna sayuran selama pemasakan akan menurunkan kandungan vitamin C dan mengubah rasa sayuran.¹¹

2.6.5 Peranan Vitamin C

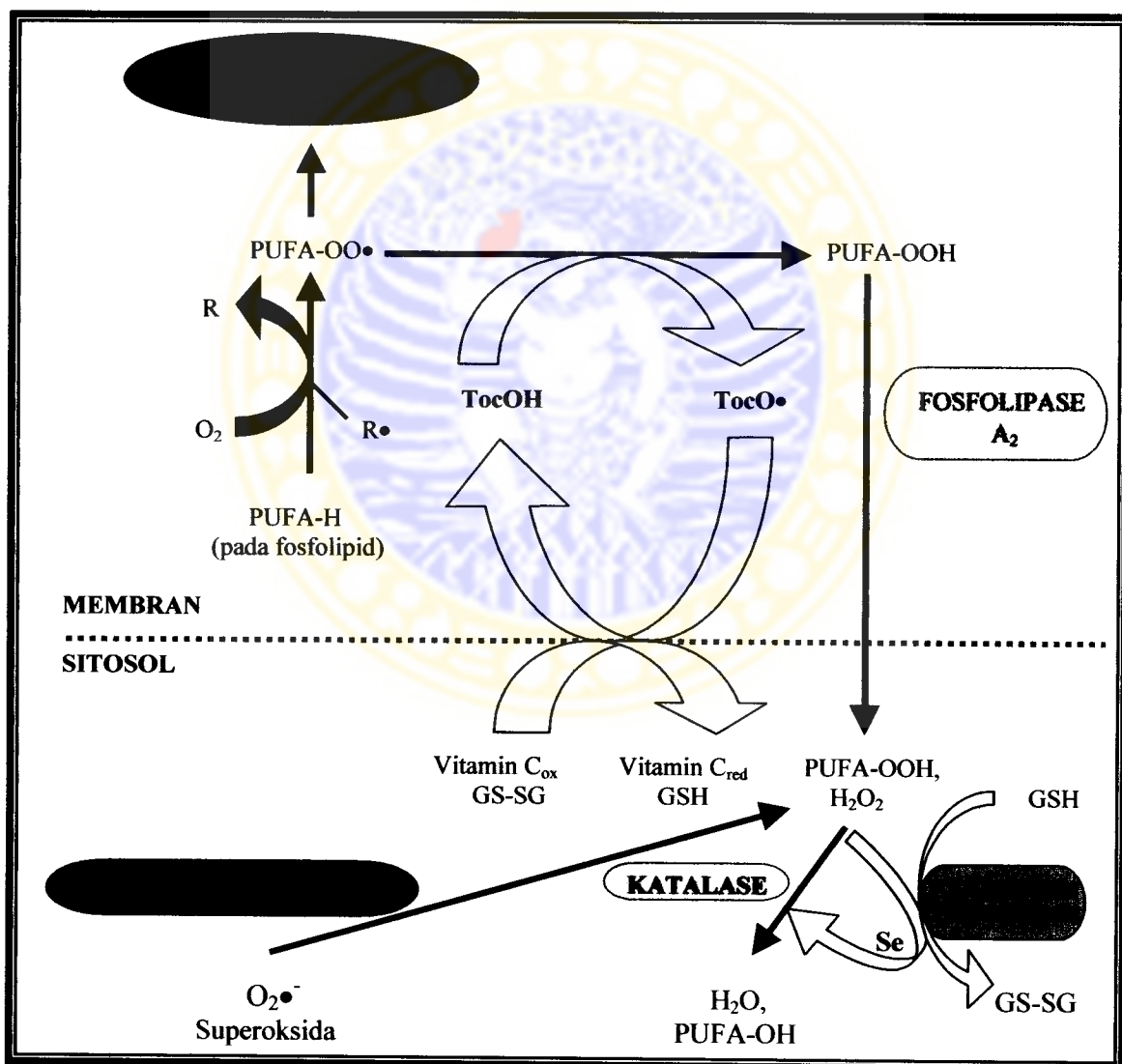
2.6.5.1 Vitamin C berperan dalam proses metabolisme

Vitamin C berperan serta di dalam banyak proses metabolisme yang berlangsung di dalam jaringan tubuh, antara lain:^{11,16}

- a. Untuk pembentukan sel jaringan tubuh.
- b. Untuk pembentukan kolagen interseluler. Kolagen ini merupakan senyawa protein yang diperlukan dalam pembentukan jaringan ikat dan banyak terdapat dalam tulang rawan, kulit bagian dalam tulang, dentin, dan *vasculair endothelium*. Kolagen diperlukan pada proses penyembuhan luka, karena kolagen akan menghubungkan kembali sel-sel jaringan yang koyak karena luka, sehingga luka lekas sembuh. Fungsi ini dapat terjadi karena asam askorbat mempunyai peranan yang penting dalam mengaktifkan enzim prolin hidroksilase yang menunjang tahap hidroksilasi dalam pembentukan hidroksiprolin, suatu unsur integral kolagen. Tanpa asam askorbat ini, maka serat kolagen yang terbentuk dalam semua jaringan tubuh menjadi cacat dan lemah.
- c. Memperkuat pembuluh darah. Pembuluh darah kapiler yang ada di bawah kulit cenderung rapuh jika kekurangan vitamin C sehingga mudah terjadi pendarahan.
- d. Vitamin C diperlukan dalam penyerapan zat besi (Fe). Vitamin C ini dapat mereduksi ion feri menjadi fero dalam saluran cerna, sehingga besi lebih mudah terserap. Dengan demikian vitamin C berperan dalam pembentukan hemoglobin, sehingga mempercepat penyembuhan anemia.

- e. Vitamin C juga berperan dalam metabolisme kolesterol terutama dalam mengubah kolesterol menjadi asam empedu, oleh karena itu, vitamin C dapat berfungsi dalam menurunkan kadar kolesterol darah.
- f. Vitamin C ini juga banyak berperan dalam pembentukan gigi, dan pembentukan hormon steroid dari kolesterol.

2.6.5.2 Vitamin C sebagai antioksidan



Gambar 2.17 Interaksi dan sinergisme di antara antioksidan yang bekerja dalam fase lipid (membran) dengan fase akueosa sel (sitosol).³³

Peranan vitamin C di dalam tubuh bersangkutan dengan sifat alamiahnya sebagai antioksidan. Meskipun mekanismenya yang tepat belum diketahui, tetapi tampaknya vitamin C merupakan salah satu dari senyawa yang ampuh menangkal radikal bebas. Beberapa di antara radikal bebas yang ada bersifat toksik dan sangat reaktif. Untuk mengganti elektron yang hilang, radikal bebas melakukan serangkaian reaksi kimia yang menyebabkan kerusakan pada membran sel, mutasi DNA, mempercepat ketuaan, dan penyebab penumpukan lemak. Pemakaian vitamin C sebagai salah satu antioksidan alami secara luas dianjurkan dalam mengobati dan mendetoksifikasi (mengurangi sifat racun) keadaan tersebut.⁵

Manfaat vitamin antioksidan sebagai penangkal radikal bebas telah banyak diteliti. Antioksidan yang baik akan bereaksi dengan radikal asam lemak segera setelah senyawa tersebut terbentuk. Dari berbagai antioksidan yang ada, mekanisme kerja serta kemampuannya sebagai antioksidan sangat bervariasi. Seringkali, kombinasi beberapa jenis antioksidan dapat memberikan perlindungan yang lebih baik (sinergisme) terhadap oksidasi dibanding dengan satu jenis antioksidan saja. Sebagai contoh vitamin C yang merupakan antioksidan yang bekerja di kompartemen cair, sedangkan antioksidan α -tokoferol dapat berfungsi sebagai pemecah rantai radikal (*chain breaker antioxidant*) di kompartemen lemak. Kombinasi kedua vitamin tersebut akan memberikan sinergi yang baik dalam fungsinya sebagai antioksidan (gambar 2.17).³⁹

2.6.6 Defisiensi vitamin C

Defisiensi vitamin C selama 20 sampai 30 minggu, seperti yang sering terjadi dalam pelayaran atau perjalanan jauh dengan kapal yang mengalami kekurangan konsumsi bahan makanan segar seperti buah-buahan dan sayur-sayuran di masa lalu, dapat menyebabkan skorbut. Tanda-tanda gejala skorbut yang akut antara lain gusi bengkak dan berdarah, rasa nyeri dan kaku pada sendi-sendi, tulang rapuh, pendarahan lapisan di bawah kulit dan kelemahan pada otot-otot. Pada anak skorbut yang akut dapat menghambat pertumbuhan daripada yang seharusnya, gelisah dan cengeng, di samping tanda-tanda umum seperti di atas.³⁴ Skorbut ini dapat menimbulkan beberapa efek, antara lain:¹⁶

1. Salah satu efek yang paling penting adalah kegagalan penyembuhan luka, yang disebabkan oleh karena kegagalan sel untuk menyimpan fibril kolagen dan zat perekat interseuler, akibatnya penyembuhan luka yang biasanya hanya memerlukan beberapa hari, mungkin menjadi beberapa bulan.
2. Dapat menyebabkan terhentinya pertumbuhan tulang. Sel dari epifisis yang sedang tumbuh terus berproliferasi, tetapi tidak ada kolagen baru yang terdapat di antara sel, dan tulang mudah fraktur pada titik pertumbuhan karena kegagalan tulang untuk berosifikasi, juga apabila terjadi fraktur pada tulang yang sudah terosifikasi pada penderita dengan defisiensi asam askorbat, maka osteoblas tidak dapat membentuk matriks tulang yang baru, dan berakibat tulang yang fraktur tidak dapat sembuh.

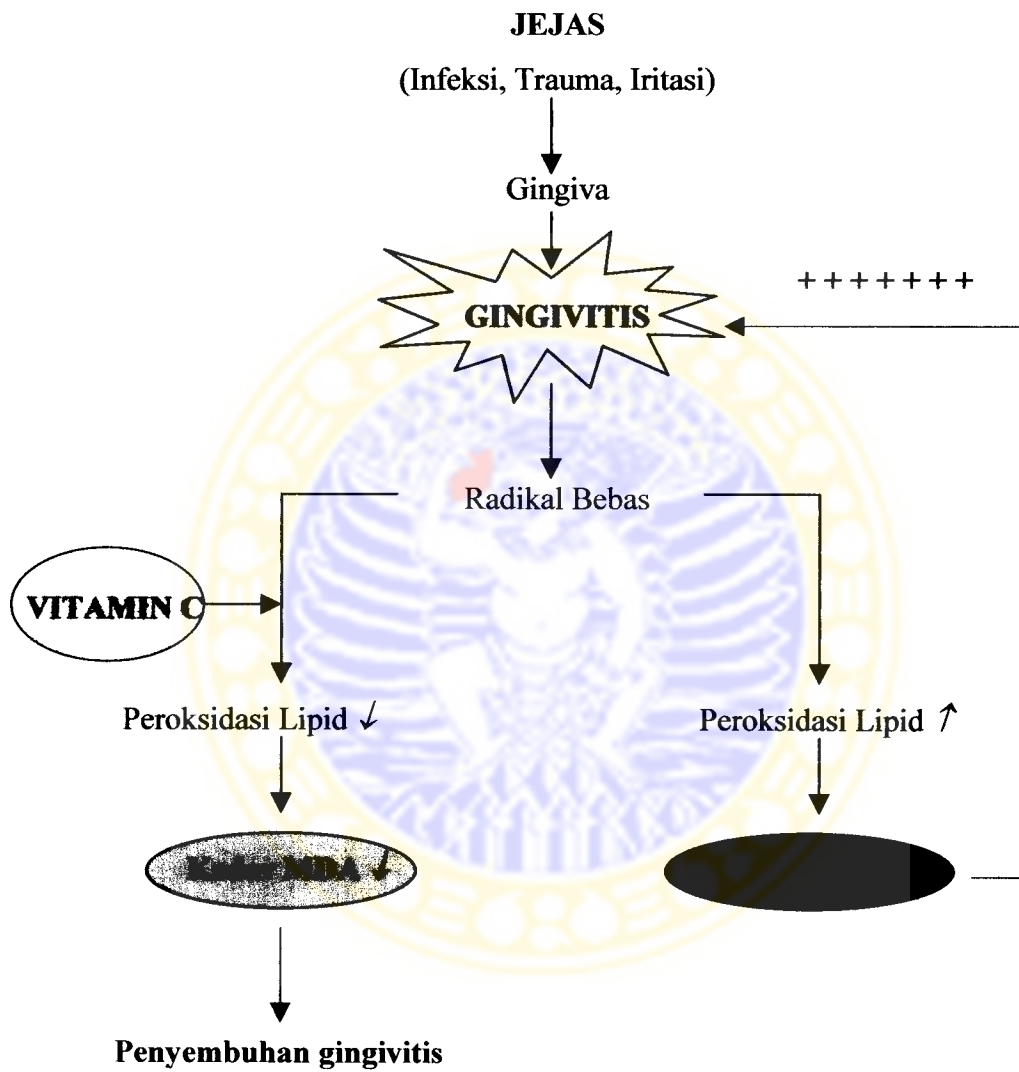
3. Dinding pembuluh darah menjadi sangat rapuh pada skorbut, karena:
 - kegagalan sel endotel untuk saling merekat satu sama lain dengan baik,
 - kegagalan untuk terbentuknya fibril kolagen yang biasanya terdapat dalam dinding pembuluh darah.
4. Pada skorbut yang hebat, kadang-kadang terjadi fragmentasi sel otot; lesi pada gusi yang disertai dengan gigi goyang, timbul infeksi mulut, muntah darah, feses berdarah, dan pendarahan otak, dan akhirnya seringkali terjadi demam tinggi sebelum kematian.

2.6.7 Pemeriksaan dan Pencegahan Defisiensi Vitamin C

Pemeriksaan daya tahan kapiler dan penentuan kadar vitamin C dalam darah dan air seni adalah cara-cara yang hanya dipakai oleh seorang dokter untuk menentukan diagnosa. Pengobatan dilakukan dengan memberikan vitamin C (asam askorbat) dalam jumlah yang cukup, yaitu sekitar 100-200 mg sehari untuk beberapa lama, sedangkan untuk mencegah terjadinya defisiensi vitamin C yang berulang, harus diadakan perbaikan menu berpedoman pada anjuran “4 sehat 5 sempurna”.³⁵

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.

Keterangan:

Jejas yang dapat berupa infeksi, trauma, dan iritasi, bila mengenai gingiva maka akan menyebabkan timbulnya peradangan pada gingiva, yaitu gingivitis. Proses peradangan tersebut, merupakan suatu proses yang dapat menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas bersifat sangat reaktif, sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan kerusakan sel, disertai dengan peningkatan proses peroksidasi lipid, yang menyebabkan peningkatan kadar MDA yang merupakan produk dari proses peroksidasi lipid pada radikal bebas. Peningkatan kadar MDA dapat menyebabkan gingivitis semakin parah. Untuk mengurangi dampak negatif yang ditimbulkan oleh radikal bebas tersebut diperlukan suatu substansi penting, yaitu vitamin C yang merupakan antioksidan. Vitamin C dapat berperan dalam menghambat efek radikal bebas dengan jalan memutuskan rantai peroksidasi lipid sehingga menurunkan kadar MDA yang merupakan indikator aktivitas dari radikal bebas, sehingga dengan penurunan kadar MDA tersebut proses penyembuhan peradangan pada gingiva dapat berjalan dengan cepat.

BAB IV

PEMBAHASAN

Keradangan merupakan suatu reaksi normal yang berguna sebagai pertahanan tubuh setempat pada jaringan hidup atau sel terhadap adanya jejas. Apabila jejas tersebut mengenai gingiva maka akan menimbulkan peradangan pada gingiva, yaitu gingivitis. Gingivitis terjadi akibat adanya iritasi, trauma, dan infeksi. Dalam proses gingivitis, akan dihasilkan suatu radikal bebas yang dapat menimbulkan kerusakan sel atau jaringan.⁶

Gingivitis dapat dipengaruhi oleh radikal bebas, karena berbagai bentuk peradangan dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan sebagai respon dari berbagai senyawa yang berasal dari *host* atau bakteri. Berbagai mekanisme dari kerusakan jaringan meliputi berbagai faktor, seperti adanya respon imun, pengaruh langsung dari bakterial dan sistem *host* sebagai respon terhadap adanya trauma, iritasi dan infeksi. Diketahui bahwa radikal bebas yang reaktif, terutama radikal hidroksil aktif, dapat merusak berbagai makromolekul yang fungsional secara struktural dan metabolik. Makromolekul diketahui mempunyai kecenderungan untuk mengikat protein, lemak, dan karbohidrat, sebagai akibat adanya kerusakan sel.²⁵

Setiap radikal mempunyai suatu elektron yang tidak berpasangan di permukaan kulit luarnya sehingga ia akan berusaha mencapai elektron dari jaringan-jaringan yang ada di dalam tubuh kita yang disusun oleh sel-sel. Setiap sel memiliki selaput lemak atau lipid yang melindunginya. Radikal bebas yang masuk dalam tubuh kita mulai merusak sel, lalu protein, ensim, dan kemudian inti

sel di mana DNA dibentuk yang menyebabkan kerusakan-kerusakan pada sel-sel kita yang dapat berakibat timbulnya penyakit jantung koroner, kanker, katarak, aterosklerosis, dan peradangan seperti halnya gingivitis.^{33,37}

Radikal bebas tersebut dihasilkan melalui suatu proses peroksida lipid. Melalui peroksida lipid tersebut terbentuk suatu produk, yaitu MDA pada membran sel. Reaksi peroksida lipid terjadi suatu reaksi berantai dan akibat akhir dari reaksi rantai tersebut akan terbentuk hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida tersebut dapat menyebabkan dekomposisi beberapa produk aldehyd yang bersifat toksik terhadap sel dan berbeda panjang rantainya, antara lain MDA, yang merupakan salah satu aldehyd utama yang terbentuk. Kadar MDA yang tinggi merupakan indikasi kerusakan membran sel yang tinggi, seperti pada keradangan yang terjadi di gingiva.⁶

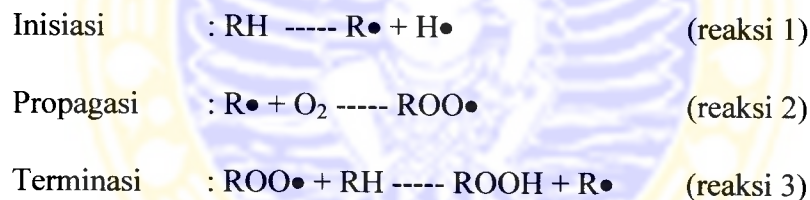
Peroksidasi terhadap lipid yang terpajan oksigen bukan saja bertanggung jawab atas perusakan makanan, tetapi juga atas perusakan jaringan tubuh secara *in vivo* sehingga menimbulkan gingivitis, yang merupakan salah satu bentuk keradangan yang terjadi di gingiva. Efek yang merusak ini dianggap terjadi akibat radikal bebas ($\text{ROO}\bullet$, $\text{RO}\bullet$, $\text{OH}\bullet$) yang dihasilkan saat pembentukan peroksida dari asam lemak dengan ikatan rangkap-terselingi gugus metilen, yaitu ikatan yang ditemukan di dalam asam lemak tak jenuh ganda yang terdapat di alam. Peroksidasi lipid (gambar 2.15) merupakan reaksi berantai yang terus menghasilkan pasokan radikal bebas sehingga terjadi reaksi peroksidasi berikutnya.³³

Radikal bebas di dalam tubuh dapat diproduksi secara *in vivo* (gambar 2.17), sehingga organisme mempunyai sistem pertahanan antioksidan sebagai

pertahanan terhadap adanya radikal bebas atau untuk mencegah produksi radikal bebas yang dapat mengakibatkan kerusakan sel dan jaringan. Antioksidan terdapat pada air dan membran sel dan dapat berupa enzim atau bukan enzim. Katalase dan glutathion peroksidase merupakan enzim yang dapat merubah bentuk peroksida secara aman, terutama produksi H_2O_2 yang terbentuk selama respirasi yang terjadi atau terlibat dalam pembunuhan mikrobial dalam sel fagosit, sedangkan superoksida dismutase (SOD) dapat berfungsi mencegah atau menghambat radikal bebas. Kebanyakan senyawa peredam radikal bebas bukan berasal dari golongan enzim, dan beberapa di antaranya diperoleh dari makanan, seperti vitamin C dan vitamin E. Pada membran sel yang paling penting adalah α -tokoferol, yang termasuk dalam vitamin E. Vitamin yang larut dalam lemak termasuk antioksidan adalah karoten, seperti β -karoten, *lycopene* dan lutein, terdapat pada buah-buahan, dan sayuran. Kelompok terbesar dari vitamin yang larut dalam air adalah vitamin C, yang juga bergabung dengan vitamin E, dengan pembentukan kembali α -tokoferol dari radikal tokoferol teroksidasi (gambar 2.17).⁴⁰ Sinergisme dari α -tokoferol dan vitamin C dapat dijelaskan bahwa α -tokoferol yang berada dalam membran sel akan berfungsi memecah lipid radikal peroksil (PUFA-OO•) menjadi PUFA-OOH dengan menghasilkan radikal baru yang dinamakan radikal tokoferoksil (TocO•). Radikal tokoferol tersebut tidak reaktif karena telah terjadi resonansi dalam molekulnya. Penambahan vitamin C dapat mengubah radikal tokoferoksil menjadi vitamin E kembali dengan menghasilkan *ascorbyl radical* (C•). *Ascorbyl radical* (C•) akan menghasilkan *dehydroascorbic acid* (DHA) di mana keduanya akan direduksi secara enzimatis kembali menjadi vitamin C.

Dengan adanya vitamin C tersebut dapat berfungsi meningkatkan *duration of action* dari α -tokoferol sehingga periode induksi antioksidan dapat lebih lama.^{33,39}

Mekanisme kerja antioksidan secara umum adalah dengan cara menghambat oksidasi lemak. Oksidasi lemak ini terdiri dari 3 tahap utama, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi (gambar 2.15). Pada tahap inisiasi, terjadi pembentukan radikal asam lemak, yaitu suatu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen (reaksi 1). Pada tahap selanjutnya, yaitu propagasi, radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi (reaksi 2). Radikal peroksi lebih lanjut akan menyerang asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak baru (reaksi 3).



Hidroperoksida yang terbentuk bersifat tidak stabil dan akan terdegradasi lebih lanjut menghasilkan senyawa-senyawa karbonil rantai pendek seperti aldehida malondialdehid yang merupakan aldehid utama yang terbentuk. Apabila reaksi berantai dari proses peroksidasi lipid tersebut tidak diputus, maka akan menghasilkan produk aldehid yaitu MDA yang tinggi pula, sehingga proses kerusakan dalam sel akan terus terjadi, seperti gingivitis. Untuk memutuskan rantai peroksidasi lipid tersebut, maka diperlukan suatu substansi penting yaitu antioksidan yang dapat digunakan untuk meredam dampak dari radikal bebas

tersebut. Antioksidan yang baik akan bereaksi dengan radikal asam lemak segera setelah senyawa tersebut terbentuk. Dari berbagai antioksidan yang ada, mekanisme kerja serta kemampuannya sebagai antioksidan sangat bervariasi, seringkali kombinasi beberapa jenis antioksidan memberikan perlindungan yang lebih baik (sinergisme) terhadap oksidasi dibanding dengan satu jenis antioksidan saja. Sebagai contoh asam askorbat atau vitamin C seringkali dicampur dengan antioksidan yang merupakan senyawa fenolik untuk mencegah reaksi oksidasi lemak. Dalam proses melumpuhkan radikal bebas, vitamin E menjadi pelopor diikuti oleh vitamin C dan dengan bantuan senyawa glutathion, betakaroten, seng, mangan, dan selenium akan memudahkan pelumpuhan radikal bebas.^{6,33}

Vitamin C merupakan antioksidan yang paling efektif untuk menghambat terjadinya kerusakan jaringan atau sel dalam tubuh yang diakibatkan oleh karena radikal bebas, antara lain radikal peroksid.^{26,31} Vitamin C bekerja dalam komponen air, seperti pada sitoplasma (gambar 2.17). Vitamin C diabsorpsi dengan mudah di dalam usus, oleh karena itu defisiensi dari vitamin C diakibatkan oleh *intake* makanan yang tidak cukup. Vitamin C ditranspor ke dalam plasma membentuk kompleks albumin dan didistribusikan ke dalam jaringan di seluruh tubuh. Kebutuhan vitamin C yang dianjurkan adalah sebesar 30-60 mg per hari. Vitamin C berkaitan erat dengan substansi semen interseluler yang penting untuk membentuk kerangka jaringan, yaitu sebagai ko-enzim dalam proses metabolisme sel antara lain pembentukan kolagen yang merupakan struktur penting dalam jaringan ikat. Vitamin C juga memiliki peranan yang lain, yaitu dapat membantu menjaga kesehatan sel, meningkatkan penyerapan asupan zat besi, dan memperbaiki sistem kekebalan tubuh, serta menjaga dan memelihara kesehatan

pembuluh-pembuluh kapiler, kesehatan gigi dan gusi. Vitamin C sering diberikan sebagai terapi suportif pada kasus-kasus peradangan pada mukosa rongga mulut, seperti halnya gingivitis. Hal ini disebabkan oleh karena besarnya peranan vitamin C di dalam perawatan suportif melalui regenerasi jaringan yaitu untuk pembentukan kolagen pada jaringan ikat, kolagen pada pembuluh darah, pembentukan membrana basalis dan matriks antar sel, sehingga dapat mempercepat waktu penyembuhan. Pemberian vitamin C tersebut akan mengurangi terjadinya poduk aldehid dari lipid peroksida, hal ini terjadi oleh karena vitamin C yang bekerja mereduksi ion ferro menjadi ion ferri, sedangkan rasio ion ferro atau ion ferri berpengaruh pada proses terbentuknya lipid peroksidasi, sehingga dengan adanya vitamin C kadar MDA yang dihasilkan dalam lipid peroksidasi menjadi menurun dan terjadi regenerasi dari serabut-serabut kolagen, pembuluh darah kapiler pada membrana basalis dan re-epitelisasi, sehingga terjadi proses penyembuhan peradangan pada gingiva.^{6,37,38}

BAB V

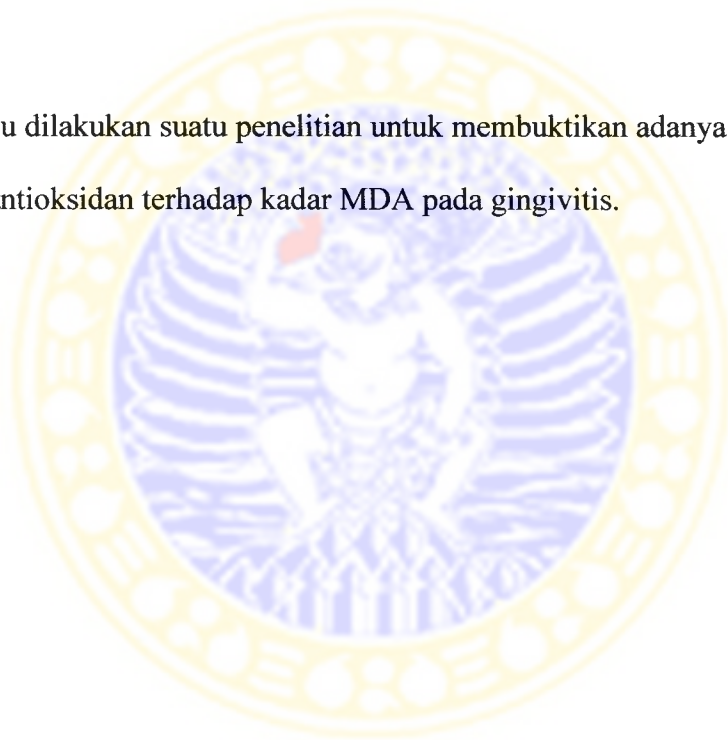
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Vitamin C sebagai antioksidan berperan dalam menghambat efek radikal bebas yang merugikan dengan cara menurunkan kadar MDA pada gingivitis.

5.2 Saran

Perlu dilakukan suatu penelitian untuk membuktikan adanya peran vitamin C sebagai antioksidan terhadap kadar MDA pada gingivitis.



DAFTAR PUSTAKA

1. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive Oxygen Species: A potential role in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Disease* 2000; 6:138-151.
2. Janti Sudiono. Ilmu Patologi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2003. h. 81-106.
3. Cawson R.A. Oral Pathology. Edinburgh London Melbourne & New York: Churchill Livingstone; 1987. p. 15-23.
4. Langlais, Robert P. Atlas Berwarna Kelainan Rongga Mulut Yang Lazim. Budi Susetyo. Jakarta: Hipokrates; 1998; h. 26.
5. Ali Khomsan. Pangan dan Gizi untuk Kesehatan. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada; 2004. h. 140-143.
6. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. London: Oxford University Press; 1999. p. 105-107, 661-663.
7. Anonymous. The American Academy of Periodontology. All Rights Reserved. Page Last Modified; June 11, 2004.
8. Jenghans. Allrefer. Gingivitis. 2006. Available from: <http://health.allrefer.com/health/gingivitis-gingivitis.html>. Accessed December 25, 2006.
9. Mutschler. Dinamika Obat. Edisi ke 5. Bandung: ITB; 1991. h. 387-402.
10. Price SA, Wilson LM. Fisiologi Proses-proses Penyakit. Edisi ke 4. Anugerah. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1997. h. 35-37.
11. Sjahmien Moehji. Pengetahuan Dasar Ilmu Gizi. Jakarta: PT Bhratara; 2002. h. 60-67.
12. Robbins, Cotran. Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Elsevier Saunder; 2005. p. 47-86.
13. Lawler W. Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi. Agus Djaya. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1992. h. 9-14.
14. Lowe J. Basic of Phatology. 2nd ed. Finlandia: Mosby Lini Cott; 2000. p. 15-59.
15. Archied K. Know Library. Blood Cell. 2006. Available from: http://home.mc.ntv.edu.tw/-histol/Ffolder_html/blood.html. Accessed December 25, 2006.
16. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Irawati Setiawan. Edisi 9. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1997. h. 529-563.
17. Pringgoutomo. Buku Ajar Patologi I (Umum). FKUI Jakarta: Sagung Seto; 2002. h. 81-101.
18. Dulchin. Pathology. Mast Cell. 2006. Available from: <http://pathology.mc.duke.edu/research/histo.course/mastcell2.jpg>. Accessed December 25, 2006.
19. Sulistia Ganiswara. Farmakologi & Terapi. Edisi ke 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Universitas Indonesia; 1995. h. 207-222, 491, 498-499.

20. Paniyuke. Medicine. Histamin. 2006. Available from: http://www.medizin.de/gesundheit/data_images/Low/3879_histamin.jpg. Accessed December 25, 2006.
21. Anonymous. Wikipedia. Prostaglandin. 2006. Available from: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/ja/3/34/prostaglandin.png>. Accessed December 25, 2006.
22. Goodman, Gillman. The Pharmacological Basic of Therapeutic. 7th ed. New York, St Louis, San Fransisco, Auckland, Caracas, Lisbon, Madrid, Sydney, Tokyo, Toronto: Macmillan Publ. Co.; 1985. p. 605-613, 674-676.
23. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 5th ed, California: Lange Medical Publ.; 1991. p. 494-497.
24. Anonymous. Psycopharmacology. Serotonin Article. 2006. Available from: <http://www.psycopharmacology.net/serotonin>. Accessed December 25, 2006.
25. Retno Gitawati. Radikal Bebas-Sifat dan Peran dalam menimbulkan Kerusakan atau Kematian Sel. Cermin Dunia Kedokteran 1995: 102: 33-36.
26. Jensen Lautan. Radikal Bebas pada Eritrosit dan Leukosit. Cermin Dunia Kedokteran 1997: 116:49-52.
27. Sulistyowati Tuminah. Radikal Bebas dan Antioksidan-Kaitannya dengan Nutrisi dan Penyakit Kronis. Cermin Dunia Kedokteran; 2000: 128:49-51.
28. Kusnindar Atmosukarto, Mitri Rahmawati. Mencegah Penyakit Degeneratif dengan Makanan. Cermin Dunia Kedokteran; 2003: 140:41-49.
29. Eha Renwi Astuti. Disertasi: Efek Irradiasi Sinar Gamma Terhadap Ekspresi mRNA Aquaporin-5, Ekspresi Protein Aquaporin-5 & Kadar MDA Kelenjar Submandibular Rattus Novergicus Galur Wistar Jantan. Surabaya: Universitas Airlangga; 2005. h. 41-45.
30. National Center for Nutrition and Dietetics. The American Dietetic Association. Antioxidant Vitamins for Optimal Health. 1998. Available from: <http://www.eatright.org/nfs84.html>. Accessed February 9, 2007.
31. Hemila H. Vitamin C: Does Vitamin C Alleviate the Symptoms of the Common cold. Scand J InfectDis. 1994. Available from: http://www.nutritionfocus.com/nutrition_supplementation/vitamins/Vitamin_C.html. Accessed February 9, 2007.
32. Papas, Andreas M. Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health. New York: CRC Press LLC; 1999. p. 3-7.
33. Murray RH, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi ke 25. Andry Hartono. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2003. h. 609-612.
34. Suhardjo-Clara M. Kusharto. Prinsip-prinsip ILMU GIZI. Jogja: Kanisius; 1992. h. 64.
35. Soedarmo, Sediaoetama, Ilmu Gizi. Jilid 1. Jakarta: Penerbit Dian Rakyat; 1969. h. 241-242.
36. Nasoetion. Pengetahuan GIZI Mutakhir VITAMIN. Jakarta: PT Gramedia; 1984. h. 109-117.
37. Zainal Arifin. Stres Oksidatif dan Penyakit Degeneratif. Jurnal Kedokteran Yarsi 2002:69-73.
38. Kus Harijanti. Peranan Vitamin C Dalam Kesehatan Jaringan Lunak Rongga Mulut. Majalah Kedokteran Gigi 1996; 29(3):59-62.

39. Aqsa Sjuhada. Pengaruh Pemberian α -tokoferol dan Asam Askorbat Terhadap Analisa Morfometri Kelenjar Saliva Pasca Radiasi. *Majalah Kedokteran Gigi* 2004; 37(1):19-23.

