

MEKANISME RADIKAL BEBAS TERHADAP INDUKSI KARSINOGENESIS

Kristina Simanjuntak

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta
Jl. RS. Fatmawati Pondok Labu Jakarta Selatan - 12450
Telp. 021 7656971

Abstract

Oxygen from aerobic metabolism produces free radical through autooxidation, enzymatic oxidation, fagocytosis during respiration, electron transport in mitochondrion, oxidation within the transition of alloy ion or through ischemic. The free radical which reacts with DNA may damage on the position of C8 DNA and form the C-8 adduct radical and then reduced to 8-hydroxiguanin (8-OHG) as the parameter of oxidative stress. DNA mutation induced the formation of carcinogenic agent as the dominant factor to form cancer.

Key Words: free radical, mutation, 8-OHG, carcinogenesis, cancer

PENDAHULUAN

Definisi sehat menurut *World Health Organization* (WHO) adalah suatu keadaan sehat jasmani, rohani serta social, bukan hanya keadaan tanpa penyakit. Secara ilmiah kesehatan merupakan keberhasilan hidup maksimal dalam kondisi fisiologis. Syarat yang diperlukan untuk mendapatkan hidup sehat antara lain asupan gizi yang seimbang, olah raga teratur istirahat yang cukup, dan hilangkan stres. Kongres gizi internasional di Roma (1992) menyatakan bahwa asupan gizi yang seimbang sebagai salah satu upaya menghasilkan kualitas sumber daya manusia yang handal. Salah satu rekomendasi penting dari kongres tersebut adalah anjuran kepada setiap negara agar menyusun pedoman umum gizi seimbang (PUGS). Menu seimbang adalah menu yang terdiri dari beraneka ragam makanan dalam jumlah dan proporsi yang sesuai sehingga memenuhi kebutuhan gizi dalam pemeliharaan dan perbaikan sel-sel tubuh serta pertumbuhan dan perkembangan. Asupan makanan yang melebihi kebutuhan tubuh akan menyebabkan kelebihan berat badan dan penyakit lain yang disebabkan kelebihan zat gizi. Sebaliknya, asupan makanan kurang dari yang dibutuhkan akan menyebabkan tubuh menjadi kurus dan rentan terhadap penyakit (Sunita Almatsier, 2003; Hariyani S, 2011).

Mahluk hidup menggunakan oksigen untuk proses respirasi sel. Oksigen berguna untuk mengoksidasi makanan sambil melepas energi untuk kehidupan suatu sel. Oksigen dari metabolisme

aerobik dapat berubah sekitar 2-5% menjadi radikal bebas endogen yang terdiri dari *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS). Jumlah radikal bebas ini dapat bertambah lagi dari lingkungan misalnya adanya paparan sinar UV, asap rokok atau bahan-bahan kimia (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; K Murray dkk, 2009). Beberapa radikal bebas yang dihasilkan dari metabolisme aerobik seperti hidrogen peroksida yang dihasilkan metabolisme purin melalui reaksi Haber-Weiss menghasilkan radikal hidroksil, reaksinya:



Radikal hidroksil mempunyai waktu paruh yang pendek, artinya radikal bebas tersebut mempunyai kecepatan yang lebih tinggi untuk bereaksi dengan molekul lain untuk mencapai stabil dengan cara bereaksi dengan biomolekul sel yang menyebabkan kerusakan molekul sel atau stres oksidatif sel. Kerusakan sel yang terjadi adalah reaksi radikal hidroksil dengan membran sel membentuk peroksida lipid, yang mana reaksi tersebut berantai sampai menimbulkan kebocoran sel dan memudahkan radikal hidroksil masuk sampai ke tingkat inti sel yang mengandung DNA. Kerusakan pada protein berupa perubahan struktur dan konformasi yang menyebabkan fungsi protein tersebut hilang (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko 2006).

Kerusakan pada DNA oleh radikal hidroksil dapat berupa perubahan basa dan pemutusan untai DNA melalui serangkaian reaksi yang kompleks yang dapat menyebabkan karsinogenesis. Karsinogenesis merupakan proses perubahan sel dari sel normal menjadi sel ganas. Proses ini meliputi tahap inisiasi, promosi dan progresi. Kerusakan sel oleh radikal bebas bekerja pada tahap inisiasi dan promosi. Radikal bebas yang menyebabkan karsinogenesis dapat melalui beberapa cara yaitu (1). Perubahan struktur DNA, (2), Mempengaruhi jalur transduksi sinyal sitoplasma dan nukleus dan (3). Memodulasi aktivitas protein dan gen yang berperan pada respon terhadap stres dan regulasi gen yang berhubungan dengan proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko 2006; Oberley TD, 2002).

Radikal bebas

Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya, bersifat tidak stabil dan reaktif. Secara kimia, kestabilan suatu molekul tercapai jika jumlah elektron pada kulit terluarnya mencapai delapan elektron. Sifat reaktif radikal bebas untuk mencapai delapan elektron pada kulit terluar tersebut, maka radikal bebas akan selalu bereaksi dengan molekul lain untuk mencapai molekul yang stabil (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999).

Radikal bebas dihasilkan secara endogen dari dalam tubuh dan juga dapat berasal dari lingkungan (secara eksogen). Radikal bebas yang dihasilkan secara endogen berasal dari metabolisme aerobik. Oksigen yang digunakan untuk proses metabolisme di mitokondria sekitar 95-98%, dan sisanya 2-5% akan berubah menjadi radikal bebas. Sumber radikal bebas eksogen yang berasal dari luar sistem tubuh antara lain sinar UV, asap rokok dan paparan bahan kimia toksik seperti karbon tetraklorida dan lain-lain. Sinar UV mengandung sinar UVA dan sinar UVB. Sinar UVA merusak kulit dengan menembus lapisan basal yang menimbulkan kerutan, sedangkan sinar UVB merangsang melanosit memproduksi melanin berlebihan dalam kulit, yang tidak hanya membuat kulit lebih gelap, melainkan juga berbintik hitam. Radikal bebas yang dihasilkan oleh tubuh dan lingkungan dikelompokkan menjadi (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko. 2006): (1) *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) terdiri dari radikal bebas : superoksida anion (O_2^-), hidroksil (OH), alkoksil (RO), peroksil (RO_2), serta senyawa bukan radikal yang berfungsi sebagai pengoksidasi atau senyawa

yang mudah mengalami perubahan senyawa radikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), ozon (O_3) dan HOCl, dan (2) Reactive Nitrogen Spesies (RNS) terdiri dari radikal bebas: nitrooksida (NO_2), peroksinitrit (ONOO), dan senyawa bukan radikal seperti HNO_2 dan N_2O_4 .

Radikal bebas dalam tubuh merupakan suatu hal yang fisiologis, karena tubuh akan mengimbangi dengan antioksidan endogen. Kerusakan oksidatif sel terjadi jika jumlah antioksidan yang dihasilkan tidak mampu mengimbangi jumlah radikal bebas yang ada. Perlindungan sel dari kerusakan oksidatif dapat menggunakan tambahan antioksidan dari makanan berupa vitamin E, vitamin A dan vitamin C yang larut air (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko 2006).

Pembentukan radikal bebas

Pembentukan radikal bebas secara endogenus dapat melewati autoksidasi, oksidasi enzimatis, fagositosis dalam respirasi, transpor elektron di mitokondria, oksidasi ion-ion logam transisi, atau melalui iskemik. Autoksidasi adalah senyawa yang mengandung ikatan rangkap, hidrogen alilik, benzilik atau tersier yang rentan terhadap oksidasi oleh udara. Sekitar 70-90% konsumsi O_2 oleh sel fagosit diubah menjadi superoksida dan bersama dengan $^{\cdot}OH$ serta HOCl membentuk H_2O_2 dengan bantuan bakteri. Pembentukan radikal bebas dalam tubuh dapat melalui (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko 2006): (1) Reduksi oksigen menjadi air di rantai respirasi mitokondria paling banyak menghasilkan radikal bebas. Reduksi univalen bertahap melalui pembentukan intermediate (5% dari konsumsi O_2 jaringan. Radikal bebas yang dihasilkan dari proses respirasi berupa superoksida anion (O_2^-), radikal hidroksil (OH) dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Oksigen dalam sistem transpor elektron menerima 1 elektron membentuk superoksida. Ion logam transisi, yaitu Co dan Fe memfasilitasi produksi oksigen singlet dan pembentukan radikal hidroksil (OH), (2) Biosintesis asam urat dapat meningkat oleh tingginya nukleoprotein makanan dan gangguan metabolik katabolisme purin misalnya defek genetik pada (PRPP sintetase, HGPRT). Efek samping biosintesis asam urat adalah produksi radikal bebas hidrogen peroksida oleh aktivitas xantin oksidase, (3) Reaksi yang dikatalisis oleh enzim NADPH oksidase yang terdapat pada membran netrofil dan leukosit. Enzim tersebut diaktivasi oleh rangsang imun, zat kemoaktif atau zat yang dapat difagositosis untuk

mengubah NADPH menjadi NADP⁺ sambil melepaskan superoksida anion (O₂⁻). Selama proses fagositosis, membran sel akan mengalami reaksi spontan sehingga O₂⁻ masuk sitoplasma dan mengubahnya menjadi H₂O₂. H₂O₂ berubah kembali menjadi radikal hidroksil dan HOCl untuk membunuh kuman yang telah difagositosis, reaksinya:



(4) Produksi O₂⁻ dan H₂O₂ terjadi di mikrosom P450, dan (5) Metabolisme asam arakidonat oleh enzim siklooksigenase pada pembentukan prostaglandin, dan enzim lipooksigenase dalam pembentukan leukotrien. Hasil metabolisme asam arakidonat tersebut menghasilkan zat antara yaitu radikal peroksil dan hidroksil.

Karsinogenesis

Karsinogenesis adalah perubahan sel normal menjadi malignan. Pembentukan karsinogenesis biasanya disebabkan oleh adanya zat-zat karsinogen. Karsinogenesis merupakan proses kompleks dan bertingkat yang dimulai dengan terbentuknya populasi sel yang abnormal, dan kemudian ditingkatkan ke arah mutasi dan perubahan pola ekspresi gen. Pada umumnya, kanker timbul karena paparan terhadap suatu karsinogen secara berkali-kali dan aditif pada dosis tertentu, tetapi pada keadaan tertentu dapat juga timbul dari dosis tunggal karsinogen. Penyebab kanker paru dapat melalui satu zat karsinogen (asap rokok), dapat melalui dua zat karsinogen yang berlainan misalnya asap rokok dan debu asbes, atau asap rokok dan radiasi sinar X. Asap rokok dan alkohol dapat menimbulkan kanker pada orofarings, larings dan esofagus. Secara epidemiologis didapatkan bahwa asap rokok sebagai karsinogen dan debu asbes sebagai kokarsinogen menimbulkan kanker paru lebih cepat pada pekerja perokok yang menghirup debu asbes dibandingkan mereka yang mengisap asap rokok saja, karena kokarsinogen membantu karsinogen menjadi lebih efektif. Perubahan sel-sel yang abnormal atau perkembangan kanker membutuhkan waktu yang lama.

Proses karsinogenesis dikelompokkan menjadi tiga tahap yaitu (Wiseman H, Halliwell B, 1996; Oberley, TD, 2002): (1) Tahap inisiasi disebabkan oleh perubahan DNA yang ireversibel, misalnya reaksi antara zat karsinogen dengan DNA.

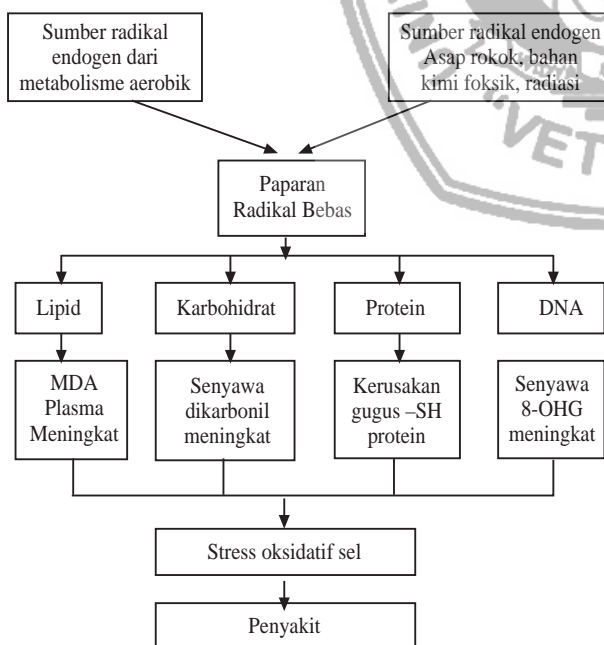
Proteksi utama terhadap inisiasi kanker adalah detoksikasi karsinogen, perbaikan DNA dan eliminasi sel dengan DNA yang rusak. Satu sel yang berubah secara morfologi tidak dapat dikenali, sehingga keberhasilan inisiasi memerlukan tidak hanya modifikasi DNA, tetapi juga tingkat replikasi DNA dan proliferasi sel. Hal tersebut diperlukan khususnya pada mutasi terfiksasi pada DNA agar tidak hilang pada saat berlangsungnya perbaikan DNA, (2) Tahap promosi terjadi aktivasi gen akibat kerja proses xenobiotik yang mencakup seluruh jaringan. Tahap promosi ini dikelompokkan menjadi dua yaitu (1). Tahap awal yang reversibel dan tahap lanjut yang ireversibel. Banyak zat karsinogen dalam dosis besar menyebabkan inisiasi dan promoter tumor yang menyebabkan diekspresikannya fenotip laten pada sel dengan seleksi dan ekspansi klonal. Zat karsinogen dalam jumlah kecil seringkali tidak dapat menginduksi tumor, sehingga perlu zat non karsinogen lain yang berperan dalam menginduksi tumor. Materi genetik yang berubah pada sel awal diekspresikan dengan perubahan ekspresi gen yang meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Promotor tumor dapat menyebabkan perubahan yang reversible pada proliferasi sel dan ekspresi fenotip. Penghilangan promoter dapat menyebabkan jaringan kembali normal, walaupun telah terjadi inisiasi, dan (3) Tahap progresi merupakan perkembangan dari pre-malignan menjadi malignan. Perubahan menjadi malignan disertai dengan pertumbuhan yang cepat, invasi, metastasis dan peningkatan ketidakstabilan genetik. Progresi tumor meliputi bertambahnya DNA yang ireversibel, misalnya hilangnya gen supresor tumor.

PEMBAHASAN

Mekanisme radikal bebas terhadap timbulnya penyakit

Kerusakan biomolekul sel terjadi akibat radikal bebas bereaksi dengan protein, lipid, karbohidrat, atau DNA. yang menyebabkan stres oksidatif sel yang berperan dalam terjadinya berbagai penyakit-penyakit degeneratif seperti penyakit jantung koroner, stroke, diabetes melitus, penuaan dini dan lain-lain. Penurunan suplai darah atau ischemic akibat radikal bebas karena penyumbatan pembuluh darah menimbulkan penyakit Parkinson. Kerusakan biomolekul sel akibat serangan radikal bebas seperti (gambar 1) (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko 2006): (1) Efek oksidatif radikal bebas terhadap lipid

membran sel membentuk peroksida dan endoperoksida. Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai artinya, radikal bebas yang terbentuk akan selalu bereaksi dengan lipid membran sel yang lain menghasilkan radikal-radikal baru, dan berakhir membentuk malondialdehid yang bersifat toksik. Tingginya kadar malondialdehid dalam darah merupakan salah satu parameter stres oksidatif sel, (2) Radikal bebas yang bereaksi dengan protein, menyebabkan terbentuknya ikatan silang antar protein dan oksidasi rantai utama sehingga terjadi fragmentasi. Protein yang mengalami kerusakan akan menjadi target proteolisis. Radikal bebas lebih cepat menyerang gugus sulfhidril (-SH) asam amino, sehingga reaksi tersebut akan menimbulkan ikatan intra dan *cross linking* yang mengakibatkan fungsi protein biologisnya hilang, (3) Radikal bebas yang bereaksi dengan karbohidrat membentuk metabolit peroksil dan karbonil. Kerusakan dapat terjadi apabila, peningkatan karbonil tidak dapat dinetralisir oleh sistem yang ada. Kerusakan karbohidrat dapat menimbulkan perubahan sistem pengenalan sel, dan (4) Radikal bebas yang bereaksi dengan DNA akan menyebabkan perubahan basa-basa DNA (mutasi) yang menginduksi terbentuknya zat karsinogenik, sebagai faktor utama penyebab kanker. Kerusakan DNA akibat radikal bebas dapat ditunjukkan dengan peningkatan kadar 8 hidroksi-2-dioksi guanosin (8-OHdG) dalam urin.



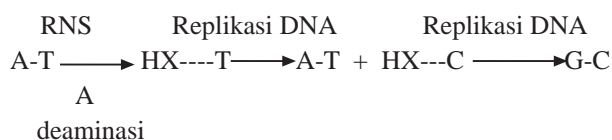
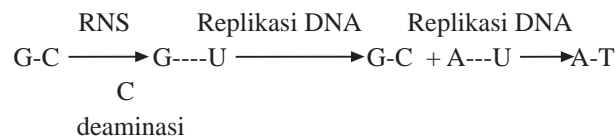
Gambar 1. Mekanisme radikal bebas terhadap timbulnya penyakit

Mekanisme kerusakan dan mutasi DNA oleh radikal bebas

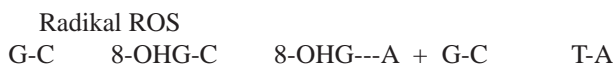
Bertambahnya jumlah radikal bebas (ROS/RNS) akan sebanding dengan bertambahnya perkembangan kanker. Efek tersebut tidak mengakibatkan kerusakan DNA secara langsung, tetapi juga pada sistem transduksi sinyal yang menjadi tidak efektif terhadap proliferasi sel dan komunikasi interseluler. ROS/RNS dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui penyerangan secara langsung pada DNA dan juga melalui mekanisme tidak langsung, misalnya bertambahnya aktivasi Ca^{2+} sebagai konsekuensi dari meningkatnya ion kalsium bebas intraseluler. Keadaan tersebut bersamaan dengan enzim replikasi atau perbaikan DNA (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999 ; Valko, dkk, 2006; Oberley, TD, 2002).

DNA merupakan deoksiribonukleotida yang dibentuk dalam jumlah besar dalam struktur yang panjang, yang disusun oleh basa, gula deoksiribosa dan gugus fosfat. Dua basa purin dalam DNA adalah adenin dan guanin dan pada pirimidin adalah timin dan sitosin. Untai DNA yang terputus akibat ROS dapat menyebabkan aktivasi poly(ADP-ribose)polimerase (PARP). Aktivasi PARP dijumpai sebelum terbentuknya tingkat kerusakan yang dapat menyebabkan kematian sel. Modifikasi basa DNA dapat menyebabkan mutasi, baik secara langsung atau selama sel bereplikasi atau pada saat perbaikan kerusakan DNA (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko, dkk 2006; Oberley, TD, 2002).

RNS mengalami deaminasi adenin menjadi hipoxantin, sitosin menjadi urasil dan guanin menjadi xantin, yang mana pasangan basa adenin dengan timin, hipoxantin dapat berpasangan dengan sitosin. Urasil berpasangan dengan timin yang kemudian dengan guanin meskipun xantin masih berpasangan dengan sitosin. RNS dapat menyebabkan mutasi transisi AT menjadi GC (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko, dkk 2006; Oberley, TD, 2002)



Beberapa perubahan yang sering terjadi misalnya timin glikol dapat memblokir replikasi DNA dengan kuat, tetapi dapat menyebabkan mutasi transisi T menjadi C, walaupun sebagian besar timin glikol masih mengikat hidrogen dalam adenin. Senyawa lain seperti 5-hidroksimetilurasil juga dapat salah berpasangan dengan guanin. Senyawa 8-hidroksiguanin (8-OHG) dapat menyebabkan mutasi transversi yang mengubah basa GC menjadi TA karena karena senyawa ini dapat berikatan dengan hidrogen pada adenin, walapun senyawa ini seharusnya berpasangan dengan sitosin. Tahapan mekanisme mutasi basa GC menjadi basa TA adalah sebagai berikut:



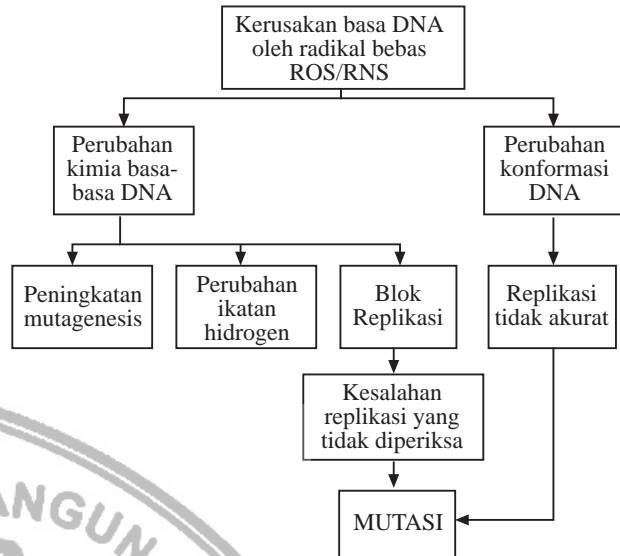
8-OHG mempunyai kemampuan yang rendah untuk salah berpasangan dengan guanin, yang sebagian besar berpasangan dengan timin secara tepat. Purin dengan cincin terbuka (FAPyG, FAPyA) dapat memblokir replikasi DNA. Beberapa produk akhir peroksidasi lipid dapat juga berikatan dengan DNA sebagai penyebab mutasi (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko, dkk 2006; Oberley, TD,2002).

Mutasi yang diinduksi oleh H₂O₂ meliputi delesi dan substitusi basa. Distribusi mutasi DNA akibat ROS/RNS bersifat tidak acak dan biasanya terkelompok dalam daerah yang disebut *hot spot*. Beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan hal tersebut adalah internukleosomal DNA lebih terbuka dari pada DNA dalam nukleosom, serta pola transisi pengikatan ion metal dari H₂O₂ membentuk radikal hidroksil (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko, dkk 2006; Oberley, TD,2002).

Mutasi yang diidentifikasi pada studi pemetaan seperti di atas CC menjadi TT disebut mutasi tandem. Mutasi tersebut merupakan penanda khusus untuk kerusakan DNA akibat dari sinar UV atau ROS. Perubahan yang umum sebagai mutasi transisi C menjadi T, G menjadi C dan tranversi G menjadi T. Perubahan ini tidak khas akibat kerusakan oksidatif, karena dapat terjadi akibat kesalahan polimerase, deaminasi spontan sitosin menjadi urasil dan kesalahan replikasi *adduct* karsinogen DNA tertentu. Perubahan G menjadi T akibat ROS umumnya melibatkan 8-OHdG. Sel yang terpapar oksigen singlet akan mengubah G menjadi T lebih sering ditemui.

Kerusakan basa yang lebih sering diukur sebagai indeks kerusakan oksidatif adalah 8-

hidroksiguanin (8-OHG). Penelitian yang dilakukan Cheng dkk (1992) menunjukkan bahwa 8-OHG berpotensi bersifat mutagenik pada proses replikasi. DNA polimerase bersifat sensitif terhadap kesalahan akibat kerusakan guanin (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko, dkk 2006; Oberley, TD,2002)



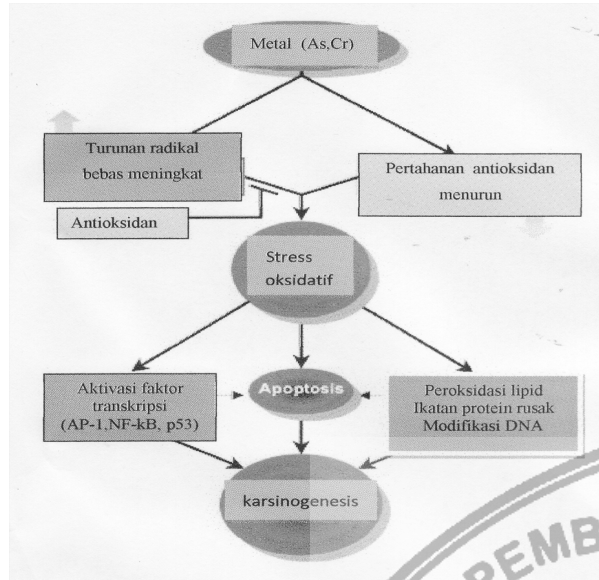
Gambar 2. Mekanisme terjadinya mutasi pada basa-basa DNA

Mekanisme Kerja Radikal Bebas Terhadap Karsinogenesis

Mekanisme reaksi dari radikal bebas baik secara endogen maupun eksogen terjadi melalui pembentukan awal radikal bebas (inisiasi), terbentuknya radikal baru (propagasi), dan tahap akhir (terminasi) yaitu pemusnahan atau pengubahan menjadi radikal bebas stabil dan tidak reaktif (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko, dkk 2006; Oberley, TD,2002).

Radikal bebas yang berasal baik dari ROS atau RNS dapat menyebabkan karsinogenesis. Karsinogenesis merupakan proses perubahan sel dari keadaan normal menjadi sel-sel yang ganas. Proses perubahan sel-sel tersebut menjadi ganas meliputi tahap inisiasi, promosi dan progresi. Kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas bekerja pada tahap inisiasi dan promosi. Karsinogenesis yang disebabkan oleh ROS terjadi melalui beberapa tahap antara lain: (1) Perubahan struktur DNA, misalnya mutasi pasangan basa, pengaturan ulang (*rearrangement*), delesi, insersi dan amplikasi. ROS sangat efektif merusak DNA, selain menyebabkan mutasi titik, ROS juga dapat mengubah besar kromosom, yang menyebabkan

Apoptosis bekerja pada kematian sel pada beberapa penyakit seperti penyakit neurodegenerative dan infeksi virus. Kegagalan apoptosis sel dengan DNA yang rusak dapat menyebabkan sel menjadi ganas (Wiseman H, Halliwell B, 1996; Oberley, TD, 2002).



Gambar 5. Pembentukan karsinogenesis dari radikal bebas

Mekanisme Antioksidan

Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa-senyawa yang melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas reaktif. Antioksidan dibagi atas antioksidan endogen berupa enzim seperti superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GSH.Prx) dan antioksidan eksogen berupa vitamin mencakup alfa tokoferol (vitamin E), beta karoten dan asam askorbat (vitamin C). SOD berperan menangkap radikal bebas pada mitokondria maupun sitoplasma dengan mengurangi bentuk radikal bebas superoksida. Kerja SOD akan semakin aktif dengan adanya poliferon yang dapat diperoleh dari konsumsi teh. Katalase adalah enzim yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Katalase berfungsi menetralkan hidrogen peroksida beracun dan mencegah pembentukan gelembung CO₂ dalam darah. Antioksidan glutathion peroksidase bekerja dengan cara menggerakkan H₂O₂ dan lipid peroksida dibantu dengan ion logam-logam transisi seperti selenium (Se). Selenium banyak ditemukan pada ikan, telur, ayam, bawang putih, biji gandum, jagung, padi. (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko M, dkk, 2006).

Antioksidan eksogen terdiri vitamin E bekerja

mencegah peroksidasi lipid membran sel. Vitamin E disimpan dalam jaringan adiposa dan dapat diperoleh dari minyak nabati terutama minyak kecambah, gandum, kacang-kacangan, biji-bijian, dan sayuran hijau. Antioksidan beta karoten adalah sumber utama vitamin A yang ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran berwarna kuning atau hijau gelap. Aktivitas antioksidan ini bekerja melawan lipid peroksida dan bahaya oksidasi LDL kolesterol maupun UV. Vitamin A juga berperan membantu penglihatan, respon kekebalan dan reproduksi. Antioksidan asam askorbat (vitamin C) mudah dioksidasi menjadi asam dehidroaskorbat yang berperan menghambat reaksi oksidasi yang berlebihan dalam tubuh (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko M, dkk, 2006; Pricilla MC, Heather ST, 2000; Naumov, VV, Vasil'ev RF, 2003).

SIMPULAN

Radikal bebas dari ROS atau RNS dapat menyebabkan karsinogenesis yaitu perubahan sel dari keadaan normal menjadi sel-sel yang ganas. Kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas bekerja pada tahap inisiasi dan promosi. Pembentukan karsinogenesis disebabkan oleh ROS terjadi melalui beberapa tahap antara lain perubahan struktur DNA melalui mutasi dapat mengubah besar kromosom, yang menyebabkan inaktivasi gen tumor supresor, sehingga gen fenotip mutan terekspresi. ROS mempengaruhi jalur transduksi sinyal sitoplasma dan nukleus, serta memodulasi aktivitas protein dan gen yang berperan pada respon terhadap stres dan regulasi gen yang berhubungan dengan proliferasi sel, diferensiasi sel dan apoptosis. Jumlah radikal bebas yang melebihi sistem antioksidan akan menyebabkan sel mengalami apoptosis.

Penambahan antioksidan eksogen berupa vitamin E, vitamin A, vitamin C dan sayuran yang mengandung flavonoid bekerja membantu antioksidan endogen untuk menghambat apoptosis sel. Peningkatan antioksidan yang signifikan dapat menurunkan karsinogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Halliwel B. Gutteridge JMC, 1999, *Free radical in biology and medicine*, 3 rd Oxford University Press
- Hariyani Sulistyoningsih, 2011, *Gizi untuk kesehatan ibu dan anak*, Graha Ilmu, edisi pertama, Yogyakarta
- Naumov, VV, Vasll'ev RF, 2003, *Antioxidants and prooxidant effect of tocoferol*, J,Biochem Physic. Yesennia SP, et al, 2005, Oxidative stress in carcinogenesis, correlation between lipid peroxidation, J.Cancer
- Oberley, TD, 2002, *Oxidative damage and cancer*, Am.J. Pathol, 160
- Pricilla MC, Heather ST, 2000, *Antioxidants, What role do play in physical activity and health*. Am.J.Clin.Nutrition
- Robert KM, Daryl KG, Peter AM, Victor WR, 2009, *Biokimia Harper*, Edisi 27, Penerbit buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Robert KM, Daryl KG, Peter AM, Victor WR, 2002, *Biokimia Suatu Pendekatan Berorientasi Kasus*, Jilid 2, Gajah Mada Press
- Sunita Almatsier, 2003, *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*, Penerbit Gramedia Jakarta
- Valko M, dkk, 2006, *Free radical, metal and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*, J.Chem-Biol, Rusian
- Wiseman H, Halliwel B, 1996, *Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen pecies, role in inflammatory disease and progression to cancer*, Biochem J, 313