

Stres Oksidatif di dalam Model Kerja Obat Antimalaria

SYAMSUDIN

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah Jagakarsa, Jakarta Selatan.
Telp. (021) 7864727, e-mail : syamsudin27@yahoo.com

Diterima 28 Januari 2006, Disetujui 3 Maret 2006

Abstract: Several antimalarial drugs may act by producing free radicals, anion superoxide through a redox cycling process with oxygen. The mode of action of chloroquine, primaquine, artemisinin, anthraquinone and xanthenes as antimalarial drug is partly increasing the oxidative stress in the parasitized red blood cell.

Key words: antimalarial drug, free radical, redox cycling

PENDAHULUAN

Radikal bebas ($R\cdot$) adalah suatu atom, gugus atom, atau molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Di dalam sel eukariotik, radikal bebas terbentuk antara lain pada membran plasma mitokondria melalui reaksi enzimatik.

Radikal bebas dapat bermuatan positif, negatif atau netral. Substansi ini karena sifatnya yang sangat reaktif dapat menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak berbagai komponen sel hidup seperti: protein, lipid, karbohidrat dan nukleotida⁽¹⁾. Dalam keadaan normal *Plasmodium* dan hospes memiliki sistem pertahanan terhadap radikal bebas yaitu enzim antioksidan antara lain: glutathion peroksidase (GPx), glutathion reduktase, superoksida dismutase (SOD), dan enzim antioksidan yang hanya terdapat didalam *Plasmodium* yaitu: thioredoksin peroksidase atau peroksiredoksin, thioredoksin reduktase dan glutaredoksin⁽²⁾. Fairfield *et al* menemukan pada *Plasmodium falciparum* yang diisolasi pada stadium intraeritrosit awal mengandung katalase, dan SOD tetapi sedikit mengandung GPx. Pada stadium lanjut mengandung katalase tetapi lebih banyak GPx dan SOD.

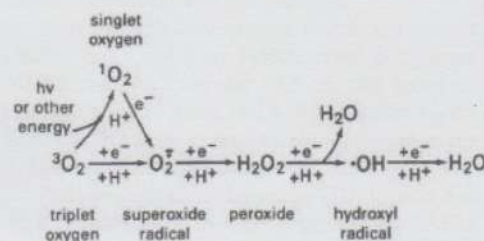
Enzim antioksidan tersebut menjaga keseimbangan antara pro-oksidan. Peningkatan konsentrasi radikal bebas di dalam *Plasmodium* dapat menyebabkan stress oksidatif. Penghambatan SOD oleh beberapa antimalaria akan mengakibatkan kenaikan jumlah superoksida dalam tubuh parasit. Superoksida dalam jumlah banyak dapat mengakibatkan luka sel bahkan kematian sel⁽¹⁾.

Beberapa obat antimalaria seperti: klorokuin,

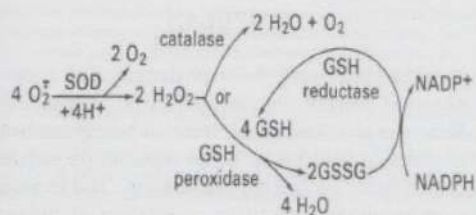
primakuin, artemisinin, antrakuinon dan xanthon bekerja dengan meningkatkan stress oksidatif pada sel darah merah yang terinfeksi *Plasmodium*.

Proses Redox-Cycling di dalam Plasmodium.

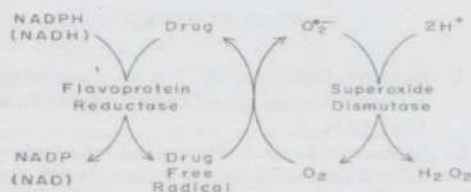
Pada sel eukariotik, oksigen yang dikonsumsi akan dibawa ke mitokondria dan akan mengalami reduksi menjadi air yang merupakan produk akhir dari rantai pernafasan mitokondria. Molekul oksigen tetap berikatan pada ferrositokrom C sehingga secara sempurna mengalami reduksi menjadi air dengan menggunakan 4 elektron dan 2 proton dari rantai pernafasan. Walaupun ferrositokrom C tidak menghasilkan radikal bebas, tetapi kebocoran elektron dapat terjadi pada rantai pernafasan mitokondria kompleks I, II dan atau III yang sebagian besar dari *non heme iron sulfur* protein, yang mengalami reduksi sebagian menjadi superoksida (O_2^-). Superoksida lebih lanjut direduksi oleh adanya elektron kedua menjadi H_2O_2 . Adanya elektron ke-3 dapat membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif (Gambar 1).



Gambar 1. Reaksi Fenton pada Mitokondria yang menghasilkan radikal bebas⁽³⁾.



Gambar 2. Proses detoksifikasi terhadap radikal bebas⁽³⁾.



Gambar 3. Proses redox cycling pada mekanisme aksi obat antimalaria.

Radikal superoksida (O_2^-) pada keadaan normal dihasilkan melalui oksidasi dari hemoglobin dalam suasana asam di vakuola makanan, dengan bantuan enzim superoksida dismutase (SOD) yang menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 yang dihasilkan berdifusi ke luar vakuola makanan⁽⁴⁾. Pada kondisi fisiologis H_2O_2 yang terbentuk dapat dinetralkan oleh enzim glutathion peroksidase (GPx).

Pada reaksi ini juga terjadi oksidasi glutathion (GSH) menjadi bentuk teroksidasi (GSSG). Reduksi GSSG terjadi melalui kerja enzim glutathion reduktase (Gr) yang tergantung NADPH⁽¹⁾.

Model kerja obat antimalaria: stress oksidatif. Kebanyakan obat antimalaria bekerja dengan menghasilkan radikal bebas melalui proses *redox cycling*⁽²⁾.

Radikal superoksida (O_2^-) pada keadaan normal dihasilkan melalui oksidasi dari hemoglobin dalam suasana asam di vakuola makanan, dengan bantuan enzim superoksida dismutase (SOD) yang menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 yang dihasilkan berdifusi ke luar vakuola makanan⁽⁴⁾. Pada kondisi fisiologis H_2O_2 yang terbentuk dapat dinetralkan oleh enzim glutathion peroksidase (GPx). Radikal bebas yang dihasilkan melalui proses *redox cycling* dapat bereaksi dengan asam lemak membentuk peroksidaradikal lemak ($ROO\cdot$), kemudian hidropersida ($ROOH$). Proses peroksidasi tersebut menyebabkan kerusakan pada membran plasma. Kebanyakan obat antimalaria atau metabolitnya sangat elektrofilik, dapat berikatan secara kovalen dengan protein sehingga menyebabkan kerusakan

dan kematian sel *Plasmodium*. Hal ini dapat dibuktikan melalui percobaan yang dilakukan oleh Postma *et al.* yang memperlihatkan kelompok mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* kemudian disuntik dengan alloksan atau *t*-butilhidropersida dapat membunuh sejumlah tertentu dari parasit ini⁽⁵⁾. Aldoro *et al.* melakukan penelitian mengenai hubungan peningkatan peroksidasi lipid pada mikrosom hati tikus oleh obat antimalaria seperti amodiakuin, meflokuin dan halofantrin, pada kondisi yang dihasilkan banyak ion Fe^{2+} bebas⁽⁶⁾. Pada penelitian ini yang diukur adalah *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), hasil penelitiannya adalah terjadi peningkatan peroksidasi lipid pada mikrosom hati yang diberikan amodiakuin 31,2%, meflokuin 25% dan halofantrin sebesar 37,7%⁽⁶⁾.

Dibawah ini beberapa contoh model kerja obat antimalaria melalui proses stres oksidatif:

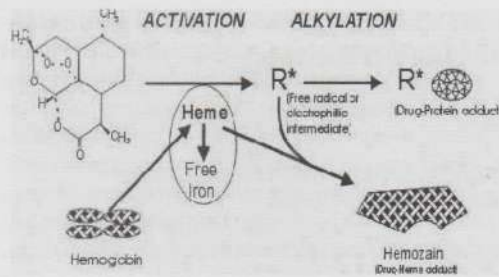
Klorokuin. *P. falciparum* memerlukan zat makanan yang diperoleh dengan cara mencerna hemoglobin dan vakuola makanan yang bersifat asam. Hemoglobin yang dicerna selain menghasilkan asam amino menjadi nutrient bagi parasit dan heme bebas. Melalui mekanisme pertahanan tubuh dari parasit, heme tersebut mengalami proses detoksifikasi dengan cara polimerasi menjadi hemozoin yang bersifat non toksik⁽⁷⁾. Klorokuin bekerja dengan menghambat proses polimerasi melalui reaksi yang menghasilkan radikal bebas⁽¹⁾.

Primakuin. Primakuin adalah turunan dari 8-aminokuinolin. Aktivasinya yang menonjol adalah terhadap skizon jaringan dengan menghancurkan *late tissue stage form Plasmodium* yang menimbulkan relaps. Campuran primakuin dengan NADPH dan oksihemoglobin secara *in vitro* dapat meningkatkan produksi H_2O_2 .

Hasil penelitian ini mungkin relevan dengan efek hemolisis dari primakuin⁽¹⁾. Secara umum pembentukan superoksida tidak berhubungan dengan aktivitas antimalaria dari primakuin, akan tetapi pemberian primakuin pada ekstrak *Trypanosoma cruzi* dapat meningkatkan konsumsi oksigen dan pembentukan radikal bebas⁽⁸⁾.

Artemisinin. Meshnick R *et al.* membuat suatu hipotesis mengenai mekanisme kerja artemisinin. Tahap pertama jembatan endoperoksida dari artemisinin dipecah oleh heme dalam bentuk bebas atau besi menghasilkan radikal bebas yang tidak stabil dan selanjutnya terjadi alkilasi dari protein yang akan menyebabkan *Plasmodium* mati⁽⁹⁾.

Radikal bebas memiliki waktu paruh yang pendek dan mengandung elektron yang tidak berpasangan. Besi diketahui dapat mengkatalisis proses dekomposisi hidrogen peroksida ke dalam bentuk radikal



Gambar 4. Mekanisme kerja Artemisinin.

bebas. Radikal bebas yang dihasilkan kemudian berikatan secara kovalen dengan protein yang akan menyebabkan *Plasmodium* mati. Aktivitas antimalaria artemisinin tergantung pada pembentukan radikal bebas antara. Hal ini dapat dibuktikan dengan pemberian *scavenger* radikal bebas seperti vitamin C dan vitamin E dapat mengantagonis aktivitas antimalaria baik secara *in vitro* maupun *in vivo*⁽²⁾.

Xanthon. Senyawa xanthon diketahui memiliki aktivitas farmakologi yang luas antara lain: anti mikroba, anti kanker, antioksidan dan anti malaria^(10, 11). Mekanisme aksi xanthon dikemukakan oleh Winter yang mengemukakan suatu hipotesis yaitu adanya stres oksidatif pada kombinasi vitamin C dan exifone yang dapat meningkatkan efek antimalaria-nya karena membentuk senyawa xanthon⁽¹²⁾.

Asam askorbat (vitamin C) dapat menyebabkan stres oksidatif pada eritrosit yang diinfeksi dengan *Plasmodium falciparum*. Dalam keadaan normal asam askorbat mengalami transportasi melalui GLUT1 transporter glukosa dalam bentuk dehidroaskorbat dalam mekanisme ini terjadi reduksi intraseluler membentuk asam askorbat. Askorbat (prooksidan) dapat masuk kedalam vakuola makanan parasit dan mereduksi $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ dan senyawa oksigen ($O_2 \rightarrow \bullet O_2 \rightarrow H_2O_2$) Ion Fe^{2+} dapat menginduksi H_2O_2 menjadi radikal hidroksil yang dapat menyerang exifon, siklohidridasi exifon menghasilkan senyawa xanthon yang memiliki aktivitas yang cukup kuat terhadap *Plasmodium falciparum*⁽¹²⁾.

SIMPULAN

Obat-obat yang bekerja dengan dasar stres oksidatif banyak digunakan sebagai antimalaria. Beberapa obat antimalaria tersebut bekerja melalui produksi radikal bebas, anion superoksida melalui proses *redox cycling* dengan oksigen. Hal tersebut membutuhkan penelitian mendalam di bidang biokimia sebagai dasar pengembangan obat antimalaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. 1998,p.22-24.
- Aldunate J, Morello A. Free radicals in the mode of action of antiparasitic drug. In: Okezie A, editor. Free radicals in tropical disease. Switzerland: Hardwood Academic Publishers; 1993.p.137-43.
- Proctor P, Reynold E. Free radicals and disease in man, physiological chemistry and physics and medical NMR. 1984,p.16,175-95.
- Kiaran K. Membrane transport in the malaria-infected erythrocyte. *Physiological Reviews*. 2001;81(2):495-537.
- Postma MS. Oxidative stress in malaria: implications for prevention and therapy. *Pharm World Sci*. 1996;18:121.
- Aldoro S, Uhumwangho S, Adekoya A, Faronhi O. Rat liver microsomal lipid peroxidation is increased by antimalarial drugs in the presence of oxidant. *Pharmacol toxicol*. 2004;1-6.
- Fitch CD. Chloroquine resistance in malaria a deficiency of chloroquine binding. *Proc Natl Acad Sci*. 1986;64.
- Augusto O, Alvez M, Colli W, Filardi LS and Brenez. Primaquine can mediate hydroxyl radical generation by *Trypanosoma cruzi* extracts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.1986;135. 1029-34.
- Meshnick SR. The mode of action of antimalarial endoperoxides. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*. 1998;88(1):31-32.
- Hirokyu M, Kinoshita M, Fukuyama. Antioxidant xanthenes from *Garcinia subelliptica*. *Phytochemistry*. 1994;36(2):501.
- Likhitwitayawuid K, Phadungcharo, Krunkrai J. Antimalarial xanthenes from *Garcinia dulcis*. *Planta Medica*. 1998;64:281-82.
- Winter R, Ignatuschechenko M, Olumide. Potentiation of an antimalarial oxidant drug. antimicrobial agents and chemotherapy. 1997;47(7): 1449-54.