

Suplemen antioksidan VCO (*Virgin Coconut Oil*) yang diperkaya dengan Zn bagi penderita Candidiasis Vagina

H. WINARSI¹
HERNAYANTI¹
A. PURWANTO²

¹Fakultas Biologi Universitas Soedirman
²Rumah Sakit Margono Soekarjo
Purwokerto

Tujuan: Mengetahui aktivitas SOD, katalase, dan GSH-PX limfosit, serta kadar MDA plasma penderita Candidiasis Vagina yang diintervensi VCO yang diperkaya dengan Zn selama 2 bulan.

Rancangan/rumusan data: Penelitian eksperimental dengan rancangan acak lengkap. Analisis data menggunakan anova *single* faktor, dilanjutkan dengan uji Duncan bila terdapat signifikansi.

Tempat: Sampel sekret diperoleh dari RS Sinar Kasih, tempat prostitusi (Gang Sadar), Puskesmas, dan praktik dokter di Purwokerto. Pengujian aktivitas enzim antioksidan dan kadar MDA di laboratorium Klinik Mediko Purwokerto.

Bahan dan cara kerja: Penelitian dilakukan mulai Oktober 2006 sampai April 2007. Sebanyak 30 responden dipilih berdasar kriteria seperti berikut, sekret vagina mengandung *C. albicans* lebih dari 10⁵ cfu/ml, sukarela, sehat, bersedia menandatangani *informed consent*, dan tinggal di Purwokerto. Responden dibagi dalam 3 kelompok; kelompok A sebanyak 10 orang diintervensi dengan VCO yang diperkaya Zn dengan dosis 2 sdm/hari; kelompok B sebanyak 10 orang diintervensi dengan dosis 1 sdm/hari; dan kelompok C sebanyak 10 orang sebagai kontrol. Pengambilan sampel darah dilakukan 3 kali yaitu pada *baseline*, 1 dan 2 bulan setelah intervensi. Uji aktivitas enzim antioksidan dan kadar MDA menggunakan spektrofotometer.

Hasil: Setelah 2 bulan intervensi, aktivitas enzim SOD meningkat dari 87,32 menjadi 348,70 unit/mg protein ($p=0,00016$), katalase meningkat dari 20,42 menjadi 40,12 Unit/mg protein ($p=0,031$); demikian pula glutation peroksidase limfosit juga meningkat dari 5,77 menjadi 10,64 $\mu\text{mol/gr}$ protein ($p=0,036$). Sebaliknya kadar MDA plasma menurun dari 1.858,86 menjadi 1.214,36 pmol/ml ($p=0,019$).

Kesimpulan: Intervensi VCO yang disuplementasi dengan Zn kepada penderita Candidiasis Vagina berpotensi sebagai antioksidan. Selanjutnya, mereka disarankan mengkonsumsi suplemen dengan dosis 1 sdmx1.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-3: 177-82]

Kata kunci: SOD, katalase, GSH-PX, MDA, candidiasis vagina.

Objective: The research was conducted to know the SOD, catalase, and GSH-PX lymphocyte activity, and MDA plasma level of vaginal candidiasis patient intervented with VCO enriched by Zn during 2 months.

Design/data identification: This experimental research with completely randomized design. Data analysis using by anova single factor, and continued by Duncan test when significantly were found.

Setting: Secret sampling were taken from Hospital, prostitution complex (Gang Sadar), Puskesmas, and place of physician practical in Purwokerto. Antioxidant enzymes activity and MDA level were tested in Clinical Mediko Laboratory Purwokerto.

Material and methods: The research was done from October 2006 untill April 2007. Thirty respondents were selected fulfill the criteria, i.e. vagina secret contain *C. albicans* more than 10⁵ cfu/ml, voluntary, healthy, ready to sign the informed consent, and live in Purwokerto. They were divided as 3 groups; group A as many 10 women intervented with 2 tablespoons/day of VCO enriched by Zn; group B as many 10 women intervented by 1 tablespoon/day; and group C as many 10 women as control. The blood was sample 3 times, that was at baseline, 1 and 2 months after intervention. Antioxidant enzymes activity and MDA level were tested using by Spectrophotometer.

Result: The SOD, catalase, and GSH-PX activities increase from 87.32 to 348.70 Unit/mg protein ($p=0.00016$); from 20.42 to 40.12 Unit/mg protein ($p=0.031$); from 5.77 to 10.64 $\mu\text{mol/gr}$ protein lymphocyte ($p=0.036$) respectively. But, on the contrary the MDA plasma level decrease from 1858.86 to 1214.36 pmol/ml ($p=0.019$).

Conclusion: Intervention of VCO enriched by Zn to vaginal candidiasis patient potentiated as antioxidant. Futhermore, they were recommended to consume this supplement with 1 tablespoon/day dose.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-3: 177-82]

Keywords: SOD, catalase, GSH-PX, MDA, candidiasis vagina.

PENDAHULUAN

Candidiasis vagina (CV) merupakan bentuk infeksi saluran vagina yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans* (*C. albicans*). Keberadaan jamur tersebut merupakan flora normal, namun ketika jumlahnya berlebihan dapat bersifat patologis. Selain disebabkan oleh terganggunya flora normal, Ryan dan Ray¹ berpendapat bahwa CV juga diakibatkan

oleh terganggunya kerja sistem imun. Sekilas CV bukan sesuatu penyakit yang berbahaya, namun keberadaan *C. albicans* dalam vagina sulit dieliminasi sehingga menyebabkan CV berulang (kambuhan). Hal ini terjadi karena obat-obatan antifungal bersifat fungistatik dan bukan fungisidal, sehingga pada kondisi tertentu fungsi yang tadinya "dorman", menjadi aktif, tumbuh dan berkembang kembali.

Penggunaan obat-obatan anti-Candidiasis (misal Fluconazole) selain bersifat imunokompeten, seringkali memberikan efek imunokompromise terutama terhadap sel T.^{2,3} Obat tersebut menghambat 14 α -lanosterol demethylase dalam biosintesis ergosterol, kemudian mengakumulasi lanosterol dan 14 α -methylated sterol yang bersifat toksik terhadap membran jamur.⁴ Di sisi lain, perempuan yang berusia 43-52 tahun dilaporkan Winarsi⁵ memiliki status antioksidan yang rendah, ditunjang oleh tingginya kadar MDA plasma. Hal ini merupakan bukti bahwa dalam tubuh perempuan banyak terbentuk radikal bebas,⁶ yang dapat menekan kerja sistem imun, dan mempermudah munculnya penyakit infeksi seperti CV. Kejadian ini sangat berkaitan dengan rentannya limfosit sebagai sel imunokompeten, terhadap serangan radikal bebas.⁷ Rendahnya aktivitas enzim antioksidan yang didukung oleh tingginya produk oksidasi lipid berupa malondialdehid (MDA) merupakan indikator status imun yang rendah.^{8,9}

Berawal dari pengalaman ini memacu orang beralih ke produk alami, seperti VCO (*Virgin Coconut Oil*). Kandungan asam laurat VCO dilaporkan berpotensi membunuh *C. albicans* dan memperbaiki metabolisme energi penderita *Chronic Fatigue Syndrome*. Secara *in vitro*, beberapa asam lemak dalam minyak kelapa juga berpotensi sebagai antibakteri,¹⁰ antivirus,¹¹ dan imunostimulan,¹² serta diduga dapat membantu memerangi infeksi. Asam laurat juga diduga berfungsi sebagai antioksidan, karena banyak dijumpai di daerah yang konsumsi tinggi kelapa ataupun produk olahannya, kejadian penyakit infeksi rendah. Potensi antioksidan senyawa dalam VCO akan ditingkatkan dengan cara difortifikasi dengan Zn, yaitu mineral yang telah terbukti sebagai antioksidan.¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas enzim antioksidan superoksid dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase (GSH-PX) limfosit, serta kadar malondialdehid (MDA) plasma, pada penderita CV yang diintervensi dengan VCO yang diperkaya dengan Zn.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan acak lengkap. Penelitian dilakukan di Purwokerto, mulai Oktober 2006 sampai April 2007. Pemilihan responden dilakukan di rumah sakit, tempat praktik dokter, Puskesmas, dan kompleks prostitusi di Purwokerto. Sebagai responden adalah perempu-

an penderita CV, yang diseleksi berdasarkan jumlah *C. albicans* dalam sekret vagina lebih dari 10⁵ cfu/ml; tinggal di Purwokerto; sukarela mengikuti jalannya penelitian; serta bersedia menandatangani informed consent. Jumlah responden sebanyak 30 orang, dibagi ke dalam 3 kelompok: A sebanyak 10 orang adalah kelompok yang diintervensi dengan VCO yang diperkaya Zn dengan dosis 2 sdm x 1, B sebanyak 10 orang adalah kelompok intervensi dengan dosis 1 sdm x 1, dan C sebanyak 10 orang adalah kelompok kontrol. Intervensi dilakukan selama 2 bulan. Selama penelitian berlangsung, dilakukan recall konsumsi pangan sebanyak 8 kali. Pengambilan sampel darah sebanyak 5 ml dilakukan 3 kali yaitu 0, 1, dan 2 bulan setelah intervensi, menggunakan venojek ber-EDTA, secara intravena. Selanjutnya dilakukan isolasi bagian plasma dan limfositnya. Status antioksidan meliputi aktivitas enzim SOD, katalase, dan GSH-PX limfosit ditentukan dengan spektrofotometer,^{13,14} serta kadar MDA plasma ditentukan dengan spektrofotometer.¹³ Data dianalisis menggunakan anova 1 faktor, dilanjutkan uji Duncan bila terdapat signifikansi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Responden terpilih berusia 15-53 tahun berdomisili di wilayah Purwokerto. Dari 100 sampel sekret vagina, terdapat 38% perempuan yang positif menderita CV. Selanjutnya diambil 30 responden, sedangkan lainnya sebagai cadangan. Sampel darah responden diisolasi bagian limfosit dan plasmanya, untuk uji aktivitas enzim antioksidan seluler dan kadar MDA plasma.

Aktivitas Enzim SOD Limfosit

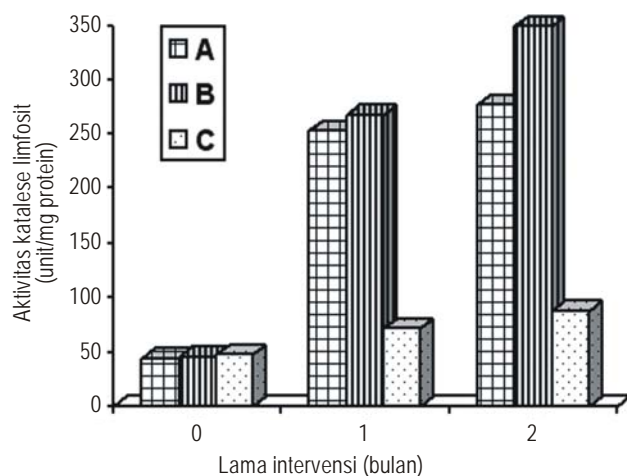
Limfosit merupakan sel imunokompeten yang sangat rentan, karena membran selnya tersusun atas fosfolipid dan glikolipid yang rentan terhadap reaksi oksidasi.¹⁵ Terdapatnya serangan radikal bebas pada komponen membran sel, ditunjukkan oleh rendahnya aktivitas enzim antioksidan.¹⁵ Salah satu parameter untuk mengetahui kerentanan limfosit, dengan mengukur besarnya aktivitas enzim SOD, katalase dan GSH-PX dalam sel tersebut.¹⁵

Pada awal percobaan, diketahui aktivitas SOD kelompok intervensi dan kelompok kontrol tidak berbeda ($p = 0,99$). Enzim SOD terdapat dalam semua organisme aerob, dan sebagian besar berada dalam tingkat subseluler (intraseluler). Organisme aerob selalu membutuhkan oksigen untuk hidupnya,

namun dalam setiap aktivitasnya dapat menimbulkan senyawa oksigen reaktif atau radikal bebas oksigen.

Aktivitas enzim SOD memiliki peran penting dalam sistem pertahanan tubuh, terutama terhadap aktivitas senyawa oksigen reaktif yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Enzim SOD melindungi sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya proses peradangan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Dalam tubuh selalu terdapat enzim tersebut, namun aktivitasnya memerlukan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan (Mn), tembaga (Cu) dan seng (Zn).¹⁶ Oleh sebab itu, sangatlah tepat bagi penderita CV mengkonsumsi VCO yang diperkaya dengan Zn.

Setelah 1 bulan intervensi, aktivitas enzim SOD limfosit kelompok yang diintervensi dengan dosis 2 sdm x 1 tidak berbeda dengan kelompok kontrol ($p=0,085$), sedangkan kelompok yang mendapat dosis 1 sdm x 1 meningkat nyata dari 71,05 menjadi 267,82 unit/mg protein ($p=0,008$). Namun setelah 2 bulan intervensi, baik kelompok dengan dosis 2 sdm x 1 maupun 1 sdm x 1, semuanya menunjukkan peningkatan aktivitas secara nyata. Kelompok intervensi dengan dosis 2 sdm x 1 meningkat dari 87,32 menjadi 276,31 unit/mg protein ($p=0,0056$), sementara kelompok intervensi dengan dosis 1 sdm x 1 meningkat dari 87,32 menjadi 348,70 unit/mg protein limfosit ($p=0,0002$) (Gambar 1). Temuan ini membuktikan bahwa VCO yang diperkaya dengan Zn, mampu menginduksi kerja enzim SOD seluler. Hal ini sangat beralasan karena Zn merupakan komponen struktur membran sel, dan meru-



Gambar 1. Pengaruh lama intervensi terhadap aktivitas spesifik SOD limfosit.

Keterangan:

- A = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 2 sdm x 1
- B = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 1 sdm x 1
- C = kelompok kontrol

pakan mineral antioksidan yang penting untuk sel yang cepat mengalami *turnover* seperti sel-sel imun.¹⁷ Zn juga berfungsi untuk produksi, aktivasi dan proliferasi sel T pada kelenjar thymus, serta penginduksi aktivitas hormon thymus.^{18,19}

Peran VCO dalam kerja enzim SOD, diduga secara tidak langsung melalui asam laurat yang dikandung VCO sebagai antijamur, yang mampu menekan pertumbuhan *C. albicans* penyebab CV. Dengan tertekannya pertumbuhan *C. albicans*, diharapkan flora normal menjadi lebih terkendali, demikian pula pertumbuhan sel mukosa vaginanya. Dalam sel yang normal, proses maturasi, aktivasi, proliferasi dan diferensiasinya terjadi optimal,²⁰ sehingga aktivitas enzim SOD seluler juga akan meningkat. Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian Winarsi,⁷ bahwa aktivitas SOD intraseluler lebih signifikan dibanding ekstraseluler. Diduga VCO dan Zn bekerja secara sinergis, sehingga mampu menginduksi kerja enzim SOD secara nyata.

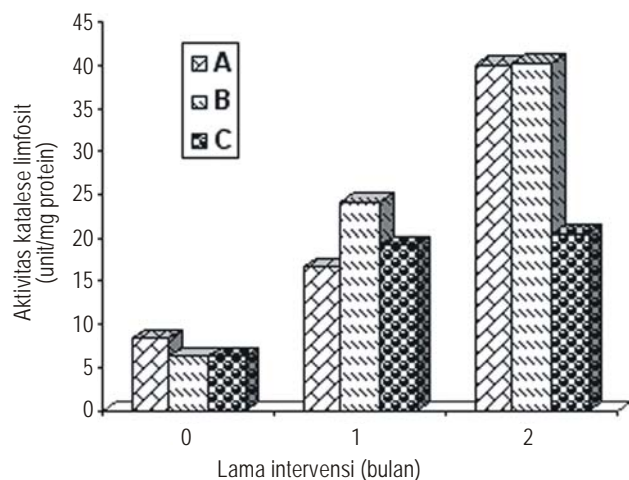
Setelah 2 bulan intervensi, aktivitas SOD kelompok yang diintervensi dengan dosis 2 sdm x 1, tidak berbeda dengan kelompok yang diintervensi dengan dosis 1 sdm x 1 ($p=0,29$). Oleh sebab itu dengan pertimbangan ekonomis dan praktis, para penderita CV disarankan konsumsi suplemen dengan dosis 1 sdm x 1.

Aktivitas Enzim Katalase Limfosit

Data *baseline* menunjukkan bahwa aktivitas katalase dari ketiga kelompok tidak berbeda ($p=0,69$). Demikian pula setelah 1 bulan intervensi, baik kelompok yang diintervensi dengan dosis 2 sdm x 1 ($p=0,48$), maupun kelompok dengan dosis 1 sdm x 1 ($p=0,47$), aktivitasnya tidak berbeda dari kelompok kontrol. Akan tetapi setelah 2 bulan intervensi kelompok dengan dosis 2 sdm x 1 meningkat nyata dari 20,43 menjadi 39,79 unit/mg protein limfosit ($p=0,04$). Aktivitas katalase limfosit untuk kelompok yang diintervensi dengan dosis 1 sdm x 1 juga meningkat dari 20,42 menjadi 40,12 unit/mg protein limfosit ($p=0,03$) (Gambar 2).

Aktivitas enzim katalase diinduksi oleh Fe.¹⁵ Dawson-Hughes²¹ berpendapat bahwa interaksi Fe dan Zn bersifat kompetitif. Hasil analisis *recall* konsumsi pangan, terdapat angka kecukupan asupan Fe, yang didukung oleh cukupnya asupan vitamin C dan protein, sehingga mampu berkompetisi dengan suplementasi Zn.

Katalase mengkonversikan H_2O_2 hasil reaksi dismutasi yang dikatalis SOD, menjadi H_2O dan O_2 yang lebih stabil. H_2O_2 adalah senyawa oksidator kuat, yang berpotensi untuk merusak sel, oleh sebab



Gambar 2. Pengaruh lama intervensi terhadap aktivitas katalase limfosit.

Keterangan:

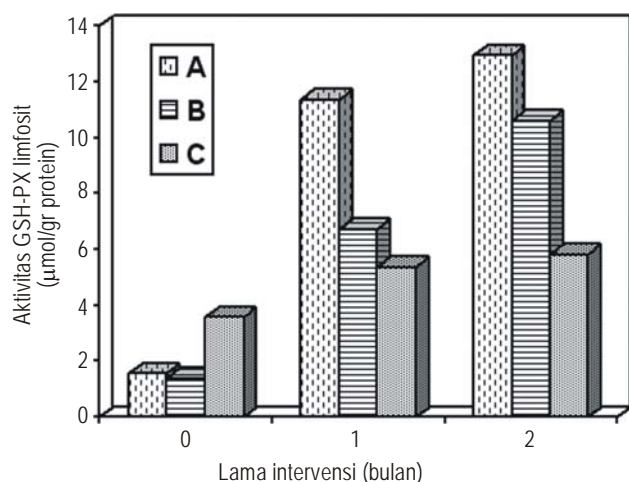
A = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 2 sdm x 1

B = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 1 sdm x 1

C = kelompok kontrol

itu berlebihnya H_2O_2 harus dicegah. Sementara H_2O_2 yang terbentuk dalam mitokondria, retikulum endoplasmik, dan sitosol yang tidak dapat dikatalisasi oleh katalase, akan dihilangkan oleh SeGPx.²²

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa aktivitas katalase kelompok intervensi dengan dosis 2 sdm x 1 tidak berbeda dengan kelompok intervensi dengan dosis 1 sdm x 1 ($p=0,97$). Dengan pertimbangan ekonomis dan praktis, maka selanjutnya penderita CV disarankan untuk mengkonsumsi suplemen dengan dosis 1 sdm x 1.



Gambar 3. Pengaruh lama intervensi terhadap aktivitas GSH-PX limfosit.

Keterangan:

A = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 2 sdm x 1

B = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 1 sdm x 1

C = kelompok kontrol

Aktivitas Enzim GSH-PX Limfosit

Aktivitas enzim GSH-PX pada awalnya tidak berbeda di antara kelompok uji ($p=0,29$). Setelah 1 bulan intervensi, aktivitas kelompok intervensi dengan dosis 2 sdm x 1 tidak berbeda dari kontrol ($p=0,16$), demikian pula kelompok dengan dosis 1 sdm x 1 ($p=0,33$). Kedua kelompok intervensi tersebut meningkat nyata aktivitasnya setelah 2 bulan intervensi. Kelompok intervensi dengan dosis 2 sdm x 1 meningkat nyata dari 5,77 menjadi 15,49 $\mu\text{mol/gr}$ protein ($p=0,03$), sedangkan kelompok dengan dosis 1 sdm x 1 meningkat dari 5,77 menjadi 10,64 $\mu\text{mol/gr}$ protein limfosit ($p=0,04$) (Gambar 3).

Peran Zn pada aktivitas GSH-PX diduga dengan cara menginduksi aktivitas biologis kelenjar timus,¹³ sehingga mampu mensekresikan hormon timus secara optimal. Hormon timus berperan dalam maturasi dan diferensiasinya limfosit,²⁰ serta meningkatkan pendewasaan sel-sel prekursor menjadi sel-sel imunokompeten. Limfosit yang dewasa mampu berdiferensiasi dengan baik, sehingga mampu mengantisipasi serangan radikal bebas, dengan ditunjukkannya aktivitas enzim pertahanan seluler yang tinggi.

Menurut Miller dan Strittmatter,²³ Zn secara umum sangat penting untuk perkembangan dan fungsinya sel limfoid yang didominasi oleh sel T. Sel T merupakan bagian atau jenis limfosit, oleh sebab itu dengan terstimulirnya sel T, maka sel limfosit secara keseluruhan juga terstimulir untuk berfungsi dengan baik, yang ditunjukkan melalui aktivitas GSH-PX.

Mineral yang berperan langsung pada aktivitas GSH-PX adalah selenium (Se). Banyak peneliti melaporkan bahwa mineral Se berkompetisi dengan absorpsi mineral-mineral imunitas seperti Cu, Fe, dan Mg.²⁴ Namun demikian belum ada laporan kompetisi di antara mineral Zn dan Se bila suplementasi digunakan kurang dari 50% RDA.²⁵

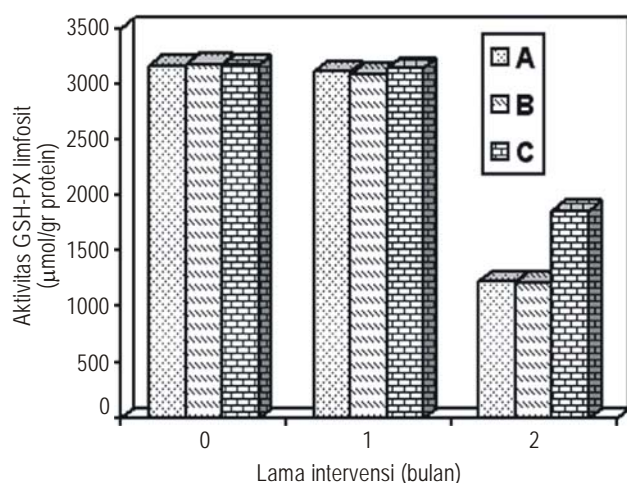
Enzim GSH-PX intraseluler mengubah molekul hidrogen peroksida (yang dihasilkan SOD dalam sitosol dan mitokondria) dengan cara mengoksidasi *glutation* bentuk tereduksi (GSH) menjadi bentuk teroksidasinya (GSSG). *Glutation* bentuk tereduksi mencegah lipid membran dan unsur-unsur sel lainnya dari kerusakan oksidasi dengan cara merusak molekul hidrogen peroksida dan lipid hidroperoksida.

Dalam penelitian ini aktivitas GSH-PX kelompok intervensi dengan dosis 2 sdm x 1 dan 1 sdm x 1 tidak berbeda ($p=0,30$), oleh sebab itu dipilih dosis 1 sdm x 1 karena alasan ekonomis dan praktis.

Kadar MDA Plasma

Kadar MDA plasma saat *baseline* tidak berbeda di antara kelompok intervensi ($p=0,06$), dalam kisaran 3164 - 3179 pmol/ml, atau 3 kali lebih besar kadar normal. Setelah 1 bulan intervensi untuk kelompok intervensi dengan dosis 2 sdm x 1, kadar MDA tidak berbeda dari kelompok kontrol ($p=0,29$). Sementara untuk kelompok intervensi dengan dosis 1 sdm x 1, kadar MDA plasma menurun nyata dari 3140,68 menjadi 3087,89 pmol/ml atau 3,09 nmol/ml ($p=0,013$). Dakshinamurthy²⁶ menyatakan bahwa kadar MDA plasma normal dalam kisaran 0,83 - 1,01 nmol/ml. Berdasar pendapat para peneliti tersebut, maka kadar MDA responden yang telah diintervensi selama 1 bulan masih tinggi yaitu 3 kali kadar normal. Setelah dilanjutkan intervensi, kedua kelompok intervensi tersebut kadar MDA plasmanya menurun. Kelompok dengan dosis 2 sdm x 1, kadar MDA menurun nyata dari 1858,86 menjadi 1222,797 pmol/ml ($p=0,02$), sedangkan kelompok dosis 1 sdm x 1 menurun dari 1858,86 menjadi 1214,36 pmol/ml ($p=0,019$) (Gambar 4). Perpanjangan masa intervensi hingga 2 bulan diperpanjang, menurunkan kadar MDA plasma hingga mendekati kisaran normal yaitu 1,2144 nmol/ml.

MDA (Malondialdehid) adalah senyawa dialdehid sebagai produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh. Sementara Conti²⁷ berpendapat bahwa MDA merupakan produk oksidasi asam lemak tidak jenuh oleh radikal bebas. MDA juga merupakan metabolit komponen sel yang dihasilkan oleh radi-



Gambar 4. Pengaruh lama intervensi terhadap kadar MDA plasma.

Keterangan:

- A = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 2 sdm x 1
- B = kelompok yang diintervensi VCO + Zn, 1 sdm x 1
- C = kelompok kontrol

kal bebas. Oleh sebab itu konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan terjadinya proses oksidasi dalam membran sel secara berlebihan. Tingginya MDA plasma membuktikan kerentanan komponen membran sel terhadap reaksi oksidasi.¹⁵ MDA dapat bereaksi dengan komponen nukleofilik atau elektrofilik. Aktivitas non spesifiknya dapat berikatan dengan berbagai molekul biologis seperti protein, asam nukleat, dan aminofosfolipid secara kovalen. MDA dapat bereaksi menghasilkan polimer dalam berbagai berat molekul dan polaritas.

Efek negatif senyawa radikal maupun metabolit elektrofil ini dapat diredam oleh antioksidan, yang ditunjukkan oleh meningkatnya aktivitas enzim antioksidan SOD, katalase,⁹ dan GSH-PX⁹. Kerja antioksidan VCO yang diperkaya Zn diduga dengan cara meredam terbentuknya radikal bebas, atau mengubah radikal bebas menjadi molekul stabil, atau memotong pemanjangan rantai peroksidasi.

Dengan pertimbangan ekonomis dan praktis, responden disarankan untuk konsumsi VCO yang diperkaya Zn dengan dosis 1 sdm x 1, karena kadar MDA kelompok intervensi dengan dosis 1 sdm x 1 tidak berbeda dengan kelompok yang diintervensi dengan dosis 2 sdm x 1.

KESIMPULAN DAN SARAN

VCO yang diperkaya dengan Zn potensial sebagai suplemen antioksidan bagi perempuan penderita CV, yang ditunjukkan dalam peningkatan aktivitas enzim SOD, katalase, dan GSH-PX limfosit, dan sebaliknya menurunkan kadar MDA plasma hingga mendekati kadar normal.

Selanjutnya, bagi para penderita CV disarankan untuk konsumsi VCO yang diperkaya dengan Zn dengan dosis 1 sdm x 1, guna mempertahankan status antioksidan dan kesehatan tubuh secara umum.

RUJUKAN

1. Ryan KJ. Dalam Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. An Introduction to Infectious Diseases. 4th ed International Edition. McGraw-Hill. New York. 2004
2. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dishmukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis, infectious diseases society of America. J. Parenter. Enteral Nutr. 2000; 24: 119-25
3. Richardson K, Cooper K, Marriott MS, Tarbit MH, Troke PF, Whittle PJ. Discovery of fluconazole, a novel antifungal agent. Rev Infect Dis. 1990; 12: S267-S71

4. Kontoyiannis DP. Modulation of fluconazole sensitivity by the interaction of mitochondria and erg3p in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 191-7
5. Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwanto A. Kajian tentang perempuan perimenopause di Purwokerto dan beberapa permasalahan dalam sistem imunnya. *Jurnal Obstetri dan Ginekologi Indonesia.* 2005; 29 (3): 177-83
6. Meydani M. Effect of functional food ingredients: Vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (6 Suppl): 1665S
7. Winarsi H. Status antioksidan enzimatis intraseluler dan ekstraseluler perempuan premenopause yang disuplementasi dengan isoflavon kedelai dan Zn. Makalah Seminar Nasional dan Kongres PATPI. Jakarta, 17-18 Desember 2004
8. Meydani SN, Wu D, Santos MS, Hayek MG. Antioxidants and immune response in aged persons: Overview of present evidence. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62 (6 Suppl): 1462S
9. Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwantara B. Status antioksidan perempuan premenopause yang diberi minuman suplemen susumeno. Makalah Seminar dan Kongres PATPI. Yogyakarta, 22-23 Juli 2003
10. Bergsson G, Arnfinnsson J, Steingrímsson O, Thormar H. In vitro killing of *Candida albicans* by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001; 45 (11): 3209-12
11. Hornung B, Amtmann E, Sauer G. Lauric acid inhibits the maturation of vesicular stomatitis virus. *J Gen Virol.* 1994; 5: 353-61
12. Witcher KJ, Novick RP, Schlievert PM. Modulation of immune cell proliferation by glycerol monolaurate. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996; 3: 10-3
13. Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwantara B. Respons hormonal-imunitas perempuan premenopause yang diintervensi minuman fungsional berbasis susu skim yang disuplementasi dengan isoflavon kedelai dan Zn sulfat. *Jurnal Teknol Industri Pangan.* 2004; 15 (1): 28-34
14. Davis CD, David BM, Forrest HN. Changes in dietary zinc and Copper affect zinc status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (3): 781-8
15. Wijaya A. Radikal bebas dan parameter status antioksidan. *Forum Diagnosticum. Lab Klinik Prodia.* 1996; 1: 1-12
16. Bannister WH, Bannister JV, Barra D, Bond J, Bossa F. Evolutionary aspects of superoxide dismutase: the copper/zinc enzyme. *Free Radical Research Communications.* 1991; 12-13: 349-61
17. Filipe PM, Fernandes AC, Manso CF. Effects of zinc on copper-induced and spontaneous lipid peroxidation. *Biol Trace Elem Res.* 1995; 47: 51-6
18. Ochii T, Sato K, Ohsawa M. Suppression of the proliferation response of human lymphocytes to cultured Allogeneic HeLa cells in Zinc. *Toxicol Lett.* 1983; 15: 225-30
19. Malave I, Rondon-Benaim I. Modulatory effect of Zinc on the proliferative response of murine spleen cells to polyclonal T cell mitogens. *Cell Immunol.* 1984; 89: 322-30
20. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr.* 2000; 130 Suppl: 1407S-11S
21. Dawson-Hughes B, Seligson FH, Hughes VA. Effects of calcium carbonate and hydroxyapatite on zinc and iron retention in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44: 83-8
22. Draper HH. Lipid-Vitamin-Mineral Interactions in Diet and in The Tissues. Dalam: Bodwell CE & Erdman JW. *Nutrient Interactions.* Marcell Dekker. Inc. New York & Basel. 1988: 187-203
23. Miller GG, Strittmatter WJ. Identification of human T-cells that require Zinc for growth. *Scan J Immunol,* 1992; 36: 269-77
24. Spencer H, Norris C, Williams D. Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J Coll Nutr.* 1994; 13: 479-84
25. Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwanto A. Efek suplementasi Zn terhadap status imun perempuan premenopause yang diintervensi dengan minuman berisoflavon. *Jurnal Hayati.* 2005; 12 (2): 82-5
26. Dakshinamurthy KV, Rao PVLN S, Saibaba KSS, Sheela RB, Venkataramana G, Shyam, C, Sreekrishna V. Antioxidant status in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology.* 2002. <http://www.antioxidant.htm>. [12 Februari 2002]
27. Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A. Improve fluorometric determination of malonaldehyde. *J Clin Chem.* 1991; 37: 1273-5