

Peranan Enzim Glukosa 6 Fosfat Dehidrogenase dalam Mempertahankan Integritas Membran Sel Darah Merah terhadap Beban Oksidatif

Anna Maria Dewajanti

Staf Pengajar Bagian Biokimia
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat Korespondensi: Jl Arjuna Utara No.6, Jakarta Barat 11510

Abstrak

Enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase (G6PD) merupakan enzim yang diperlukan dalam proses oksidasi molekul glukosa melalui jalur pentosa fosfat (*Hexose mono phosphate shunt* / HMP shunt). Pada proses tersebut dihasilkan molekul *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* tereduksi (NADPH). Salah satu peranan penting NADPH adalah untuk mereduksi glutathion teroksidasi, glutathion-sulfur-sulfur-glutathion (GSSG), membentuk glutathion tereduksi, glutathion-sulfhidril (GSH) yang dikatalisis oleh enzim glutathion reduktase. Defisiensi enzim G6PD dapat mengakibatkan terakumulasinya senyawa toksik hidrogen peroksida (H_2O_2), merupakan salah satu senyawa oksigen reaktif. Defisiensi enzim G6PD merupakan kelainan genetik hereditas, terkait kromosom seks (*X-linked*). Beberapa penelitian tentang defisiensi enzim G6PD di Indonesia telah dilaporkan, salah satu di antaranya adalah tentang prevalensi kejadian defisiensi G6PD pada 1.802 bayi baru lahir di rumah sakit Ibu dan Anak (RS Bunda). Dari hasil pemeriksaan diketahui 94 bayi baru lahir mengalami defisiensi G6PD. Persentase kejadian G6PD pada bayi laki-laki (6.26%) lebih besar dari pada bayi perempuan (4.07%). Membran biologis tersusun dari suatu dwilapis lipid, protein, dan sejumlah kecil karbohidrat. Apabila lipid membran sel darah merah terpajan/teroksidasi oleh senyawa oksigen reaktif, maka dapat membentuk suatu peroksida lipid, disebut dengan proses peroksidasi lipid. Proses ini bersifat autooksidasi dan tidak saja melisiskan membran sel darah merah, juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

Kata Kunci : Glukosa 6 fosfat dehidrogenase, senyawa oksigen reaktif

Abstract

Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) is an enzyme that is necessary in the process of oxidation of glucose molecules through the pentose phosphate pathway (Hexose mono phosphate shunt / HMP shunt). In the process generated reduced Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) molecule. One of the important role of NADPH is to reduce oxidized glutathione, glutathione-sulfur-sulfur-glutathione (GSSG), to form reduced glutathione, glutathion sulfhydryl (GSH), which is catalyzed by the enzyme glutathione reductase. G6PD enzyme deficiency can lead to the accumulation of toxic compounds of hydrogen peroxide (H_2O_2), is one of the reactive oxygen compounds. G6PD enzyme deficiency is an inherited genetic disorder, related to the sex chromosome (X-linked). Several studies of G6PD enzyme deficiency in Indonesia has reported, one of them is about the prevalence of G6PD deficiency in 1.802 newborns in the hospital Mother and Child (Bunda Hospital). From the results of the examination found 94 newborns with G6PD deficiency. The percentage incidence of G6PD in male infants (6,26%) is greater than in female infants (4,07%). Biological membranes are composed of lipid bilayer, protein and a small amount of carbohydrates. If the red blood cell membrane lipids exposed / oxidized by reactive oxygen compounds that can form a lipid peroxide, called lipid peroxidation process. This process can cause autooxidation and not just damage red blood cell membrane, and even can cause tissue damage.

Key Words : *Glucose 6 phosphate dehydrogenase, the reactive oxygen compounds*

Pendahuluan

Enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase (G6PD) merupakan enzim yang diperlukan dalam proses oksidasi molekul glukosa melalui jalur pentosa fosfat (*Hexose mono fosfat shunt* / *HMP shunt*). Dalam proses tersebut akan dihasilkan molekul *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* tereduksi (NADPH) dan ribosa fosfat.¹ Diketahui bahwa defisiensi enzim G6PD dapat mengakibatkan sel darah merah mudah pecah sehingga menyebabkan keadaan anemia hemolitik. Defisiensi enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase (G6PD) merupakan kelainan enzim yang paling umum, terjadi pada lebih dari 400 juta orang di dunia. Kejadian defisiensi G6PD banyak pada daerah tropis dan subtropis.^{2,3} Diketahui pada umumnya insidens defisiensi G6PD dapat mencapai 25% pada beberapa populasi seperti di daerah Mediterania, Afrika, Asia Selatan, Eropa Selatan, dan Timur Tengah.⁴ Insidens defisiensi G6PD di Indonesia diperkirakan sebesar 1-14%,⁵ Menurut penelitian Soemantri dkk diketahui prevalensi insidens defisiensi G6PD di Jawa Tengah sebesar 15%.⁶ Sementara hasil penelitian Suhartati dkk insidens defisiensi enzim tersebut di pulau-pulau kecil di Indonesia (pulau Babar, Tanimbar, Kur, dan Romang di Propinsi Maluku) adalah 1,6-6,7% populasi.⁷

Defisiensi enzim G6PD merupakan kelainan genetik herediter, terkait kromosom seks (*X-linked*).³ Hasil penelitian Kaban dkk menyatakan bahwa frekuensi kejadian defisiensi enzim G6PD pada bayi laki-laki baru lahir (6,26%) lebih besar daripada kejadian pada perempuan (4,07%).⁸ Diketahui ada sekitar 140 mutasi terjadi pada gen G6PD yang menyebabkan kelainan tersebut, kebanyakan mutasi tersebut berupa perubahan pada satu basa, sehingga menyebabkan terjadinya substitusi asam amino.²

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk melihat peranan enzim G6PD dalam memertahankan integritas membran sel darah merah terhadap beban oksidatif.

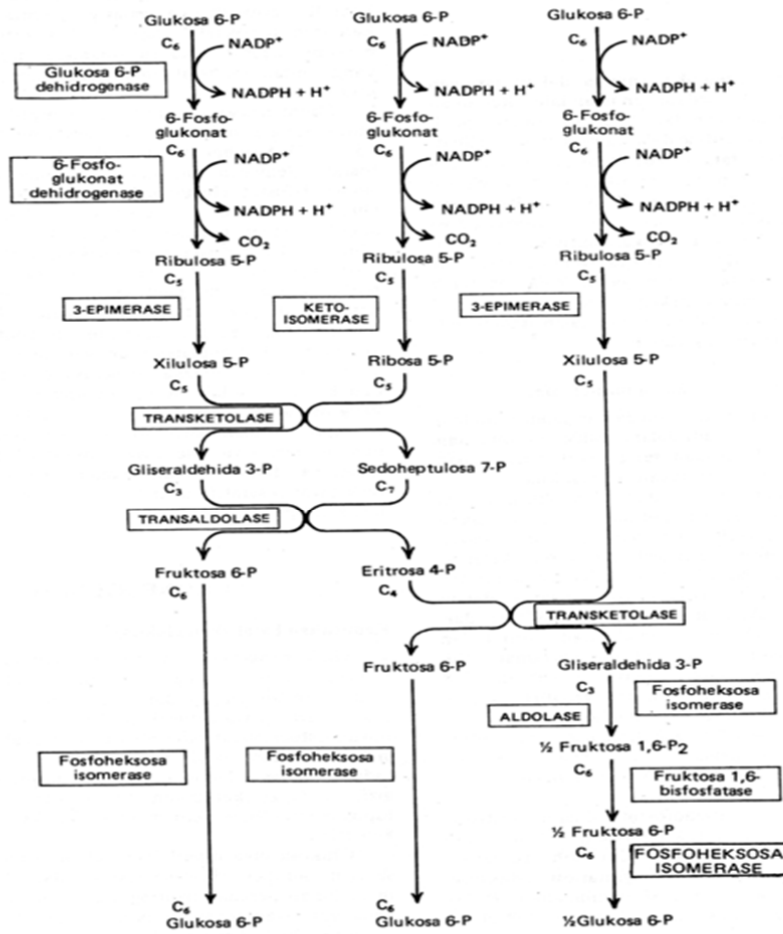
Enzim Glukosa 6 Fosfat Dehidrogenase

Enzim Glukosa 6 fosfat dehidrogenase merupakan polipeptida yang terdiri atas 515 asam amino dengan berat molekul 59 kDa. Gen pengkode enzim tersebut terdiri atas 13 ekson dan 12 intron, terletak di lengan panjang kromosom X (Xq28).² Enzim G6PD ditemukan dalam proses metabolisme karbohidrat melalui jalur pentosa fosfat. Aktivitas enzim tersebut sangat bergantung pada *Nicotinamide Adenin Dinukleotida Phosphate* (NADP), *dependent* NADP. Enzim Glukosa 6 fosfat dehidrogenase akan mengoksidasi/dehidrogenasi molekul glukosa 6-fosfat menjadi 6-fosfoglukonat, bersamaan dengan proses tersebut akan dihasilkan NADPH (Gambar 1). Peranan penting jalur pentosa fosfat adalah menghasilkan NADPH dan molekul ribosa fosfat.¹

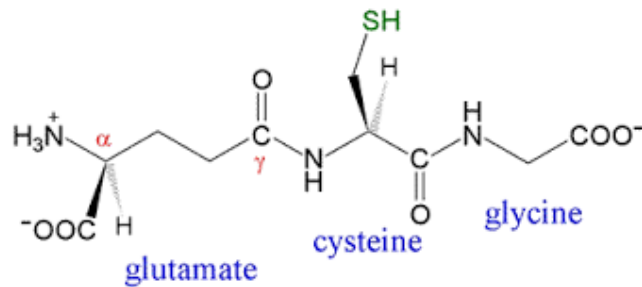
Jalur pentosa fosfat aktif terjadi di hati, jaringan adiposa, korteks adrenal, tiroid, eritrosit, testis, dan kelenjar mammae yang sedang laktasi. Aktivitas jalur tersebut rendah pada kelenjar mammae yang tidak sedang laktasi dan pada otot rangka. NADPH mempunyai peranan penting dalam sintesis reduktif beberapa proses metabolisme, di antaranya sintesis asam lemak, steroid, asam amino melalui glutamat dehidrogenase, dan glutation tereduksi (GSH). Sementara itu, ribosa fosfat penting dalam proses pembentukan asam nukleat seperti DNA dan RNA.¹

Glutation adalah suatu peptida yang terdiri atas tiga molekul asam amino, yaitu asam amino glutamat, sistein, dan glisin; struktur molekul glutation dapat dilihat pada Gambar 2. Di dalam sel darah merah, jalur pentosa fosfat menghasilkan NADPH dengan peranan mereduksi glutation teroksidasi (GSSG) membentuk glutation tereduksi (GSH) yang dikatalisis oleh enzim glutation reduktase.¹

Glutation tereduksi diperlukan untuk aktivitas enzim glutation peroksidase; suatu enzim yang mengandung selenium. Enzim glutation peroksidase berperan untuk mereduksi peroksida organik dan senyawa toksik H_2O_2 menjadi H_2O ; Sebagai bagian dari pertahanan tubuh terhadap peroksidasi lipid (Gambar 3). Aktivitas enzim glutation peroksidase sangat bergantung pada pasokan NADPH yang hanya dapat dibentuk melalui jalur pentosa fosfat di eritrosit.⁸



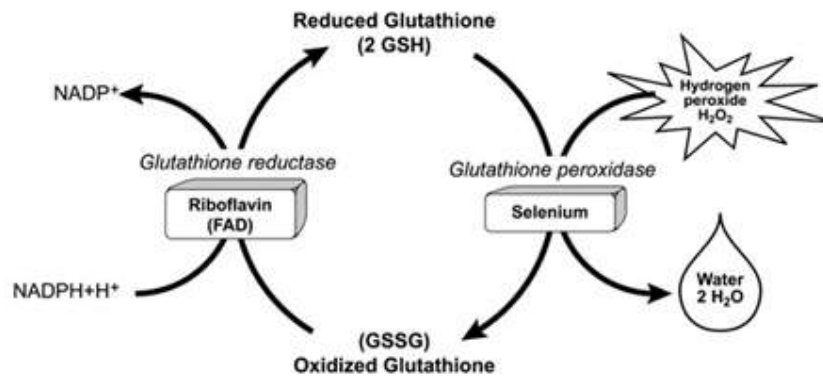
Gambar 1. Jalur HMP shunt



Gambar 2. Struktur Molekul Glutathion

Oleh karena defisiensi enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase dapat menyebabkan kurangnya pembentukan NADPH, maka defisiensi enzim tersebut juga berakibat tidak terbentuknya glutathion tereduksi, sehingga enzim glutathion peroksidase menjadi tidak aktif bekerja mereduksi senyawa toksik H_2O_2 . Akibatnya senyawa H_2O_2 akan terakumulasi. Senyawa tersebut dapat menimbulkan radikal bebas sehingga dapat mengoksidasi membran sel darah merah. Proses oksidasi terhadap

membran sel darah merah ini dapat menyebabkan terjadinya hemolisis / pecahnya membran sel darah merah.¹¹ Peranan enzim G6PD adalah memertahankan keutuhan sel darah merah serta menghindarkan kejadian hemolitik. Umumnya defisiensi G6PD tidak bergejala. Hemolisis baru dapat terjadi bila penderita terpapar bahan eksogen yang potensial menimbulkan kerusakan oksidatif, seperti: obat-obatan, bahan kimia, infeksi dan kacang fava.^{2,9}



Gambar 3. Peranan Glutathion Tereduksi (GSH) pada Aktivitas Enzim Glutathion Peroksidase

Salah satu contoh obat yang berpotensi menimbulkan kerusakan oksidatif adalah obat aminoglikosida yang diberikan pada otitis media. Kation aminoglikosida dalam telinga akan berikatan dengan ion membran sel rambut dan diinternalisasi. Di dalam sel, ikatan ini bereaksi dengan besi (Fe^{++}) dan akan merangsang O_2 membentuk O_2^- , yang selanjutnya dengan enzim *Super Oxide Dismutase* (SOD) akan membentuk H_2O_2 . Senyawa ini akan dipecah melalui reaksi fenton membentuk OH yang sangat radikal.¹⁰ Beberapa obat lain yang dapat meningkatkan produksi radikal bebas antara lain antibiotika kelompok *quinoid* atau nitrofurantoin, obat kanker seperti *bleomycin*, *anthracyclines* (adriamycin), dan *methotrexate*. Selain itu, radikal bebas juga dapat berasal dari

fenilbutason, beberapa asam fenamat dan komponen aminosalisilat dari sulfasalasin.^{3,11} Adanya infeksi ditandai dengan respons inflamasi terhadap mikroorganisme atau invasi mikroorganisme ke jaringan yang seharusnya steril. Infeksi menyebabkan aktivasi sistem pertahanan tubuh seseorang, baik seluler maupun humoral. Pada fase tersebut makrofag dan sel-sel netrofil lainnya akan melakukan proses fagositosis dan melepaskan sejumlah mediator kimia, termasuk radikal bebas berupa senyawa oksigen reaktif (ROS, *reactive oxigenes species*).¹² Radikal bebas / oksidan berpotensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada sel darah merah, yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya lisis. Defisiensi enzim G6PD merupakan kelainan genetik herediter, terkait kromosom

seks (*X-linked*).^{2,3} Beberapa penelitian tentang defisiensi enzim G6PD di Indonesia telah dilaporkan, salah satu di antaranya tentang prevalensi kejadian defisiensi G6PD pada 1.802 bayi baru lahir di rumah sakit Ibu dan Anak (RS Bunda). Dari hasil pemeriksaan diketahui 94 bayi baru lahir mengalami defisiensi G6PD. Persentase kejadian G6PD pada bayi laki-laki (6.26%) lebih besar dari pada bayi perempuan (4.07%).⁸

Penelitian tentang infeksi malaria pada penderita defisiensi enzim G6PD telah dilaporkan. Di daerah endemik malaria, defisiensi G6PD tampak menguntungkan, dan dilaporkan berhubungan dengan pertahanan tubuh terhadap infeksi malaria.¹³ Sebagian siklus hidup parasit malaria, plasmodium, berlangsung di dalam sel *host*, yaitu sel hepatosit dan sel darah merah manusia. Pada sel darah merah yang penderita defisiensi G6PD, plasmodium tidak dapat hidup karena terjadi penumpukan H₂O₂. Lingkungan sel darah merah yang bersifat oksidatif ini dapat dengan mudah menghancurkan hidup plasmodium.¹⁴

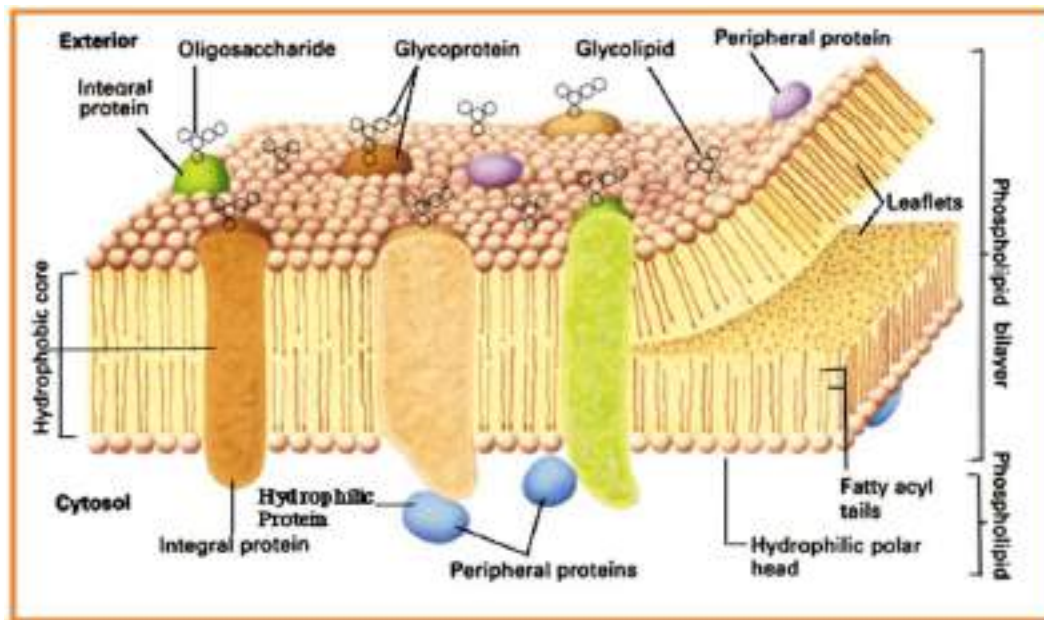
Membran Sel Darah Merah

Membran biologis tersusun atas suatu dwilapis lipid, protein dan sejumlah kecil

karbohidrat (Gambar 4). Pada umumnya membran sel berfungsi untuk mengangkut molekul masuk dan ke luar sel, transduksi sinyal, memertahankan bentuk sel (integritas sel), dan interaksi sel dengan sel.¹⁵ Lipid utama pada membran mamalia adalah fosfolipid, gliko-sfingolipid, dan kolesterol. Semua lipid penyusun membran bersifat amfipatik, yaitu merupakan lipid yang mengandung bagian yang hidrofobik dan hidrofilik.¹

Secara umum protein membran dibagi dalam dua bagian, protein integral dan protein perifer. Sebagian besar protein membran termasuk dalam protein integral. Protein-protein integral berinteraksi secara luas dengan fosfolipid dan biasanya menembus bagian dwilapis lipid. Protein perifer tidak berinteraksi dengan fosfolipid. Protein tersebut terikat secara lemah pada bagian hidrofilik dari protein integral tertentu.¹

Apabila lipid membran sel darah merah terpajan / teroksidasi oleh senyawa oksigen reaktif maka dapat membentuk suatu peroksida lipid, disebut dengan proses peroksidasi lipid. Proses ini bersifat autooksidasi dan tidak saja melisiskan membran sel darah merah, juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan.



Gambar 4. Komposisi Membran Sel

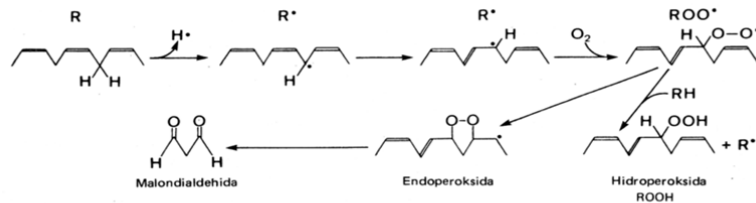
Pada defisiensi G6PD kadar NADPH berkurang, sehingga adanya paparan oksidan terhadap sel darah merah selain dapat mengakibatkan terbentuknya peroksida lipid (suatu radikal bebas), juga akan mempengaruhi pembentukan ikatan disulfida, sehingga mengakibatkan protein globin (hemoglobin) mengalami denaturasi dan membentuk partikel kental (*Heinz bodies*). *Heinz bodies* akan berikatan dengan membran sel, menyebabkan perubahan isi, elastisitas, dan permeabilitas sel darah merah. Perubahan-perubahan ini akan ditanggapi sebagai suatu sinyal oleh sistem makrofag berupa isyarat untuk menghancurkan sel darah merah melalui proses hemolisis.⁹

Senyawa Oksigen Reaktif (ROS)

Proses peroksidasi lipid merupakan salah satu sumber senyawa oksigen radikal; proses ini dimulai oleh suatu radikal bebas yang sudah ada, oleh karena sinar atau ion logam. Radikal bebas merupakan senyawa / molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya, sehingga menghasilkan senyawa dengan satu atau lebih

elektron bebas (tak berpasangan). Hal ini menyebabkan radikal bebas tersebut menjadi bersifat sangat reaktif.^{11,16} Molekul radikal menjadi tak stabil dan mudah sekali bereaksi dengan molekul lain, membentuk radikal baru. Semua molekul yang mengandung oksigen yang sangat reaktif dikelompokkan dalam ROS. Beberapa jenis ROS antara lain *hydroxyl radical* (OH[•]), *superoxide anion radical*, *hydrogen peroxide*, *singlet oxygen*, *nitric oxide radical* (NO[•]), *hypochloride radical*, dan *lipid peroxides*.¹⁶ Proses pembentukan peroksida lipid atau peroksidasi lipid, bersifat kompleks merupakan akibat reaksi asam lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid membran sel dengan ROS.¹¹

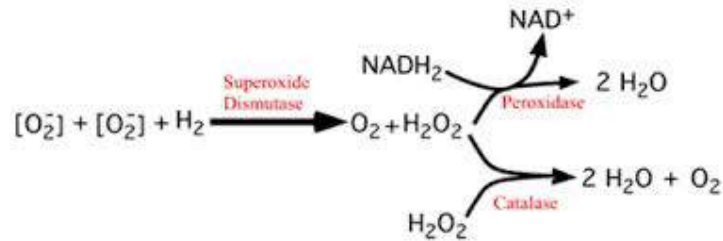
Sewaktu proses pembentukan peroksida lipid berlangsung akan terbentuk pula senyawa – senyawa radikal bebas (ROO[•], RO[•], OH[•]). Peroksidasi lipid adalah suatu reaksi berantai yang menghasilkan radikal bebas secara terus menerus dan peroksidasi lebih lanjut (lihat Gambar 5).^{11,17} Proses ini bersifat autooksidasi dan tidak saja melisiskan membran sel darah merah, bahkan dapat menyebabkan kerusakan jaringan



Gambar 5. Proses Peroksidasi Lipid

Senyawa oksigen yang reaktif, seperti superoksida (O₂^{•-}), hidrogen peroksida (H₂O₂), radikal peroksil (ROO[•]), dan radikal hidroksil (OH[•]) dihasilkan di dalam metabolisme tubuh. Superoksida (O₂^{•-}) dibentuk di dalam sel darah merah melalui proses autooksidasi hemoglobin menjadi methhemoglobin (sekitar 3% hemoglobin mengalami autooksidasi per hari);

di dalam jaringan lain molekul radikal ini dibentuk oleh kerja enzim, seperti sitokrom P450 reduktase dan xantin oksidase. Di dalam netrofil superoksida dapat terbentuk dikatalisis oleh enzim NADPH oksidase. Superoksida di dalam sel akan diubah menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) oleh kerja enzim superoksida dismutase (Gambar 6).¹⁷



Gambar 6. Kerja Enzim Peroxidase dan Katalase dalam Menetralkan H₂O₂

Selain berasal dari superoksida, H₂O₂ dapat terbentuk selama proses respirasi seluler di dalam mitokondria oleh kerja enzim oksidase. Enzim tersebut melangsungkan proses oksidasi dan reduksi; molekul oksigen akan mengalami reduksi menjadi H₂O atau H₂O₂.¹⁸ Molekul H₂O₂ dapat dinetralisir oleh kerja dua enzim yaitu katalase dan peroksidase. Kedua enzim tersebut tergolong antioksidan yang terdapat di dalam sel.

Setiap organisme dilengkapi sistem antioksidan sebagai mekanisme pertahanan terhadap ROS. Antioksidan adalah senyawa pemberi elektron atau atom hidrogen ke radikal bebas, sehingga akan mengurangi reaktivitas dari radikal tersebut. Sumber antioksidan dapat dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan eksogen. Beberapa antioksidan endogen misalnya superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase, dan katalase. Adapun antioksidan eksogen misalnya vitamin E, C, betakaroten, dan sebagainya. Terdapat pula antioksidan eksogen yang sintetik misalnya *butylated hydroxyanisole*, *butylated hydroxytoluene* (BHT), propil galat (PG), dan *di-t-butyl hydroquinone* (TBHQ).¹⁶

Ketidakseimbangan antara antioksidan (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas, dikenal sebagai stres oksidatif, merupakan awal kerusakan oksidatif terhadap sel / jaringan.

Kesimpulan

Enzim G6PD mempunyai peranan dalam memertahankan keutuhan / integritas membran sel darah merah melalui aktivitasnya dalam membentuk molekul NADPH, yang diperlukan untuk tersedianya glutathion

tereduksi (GSH), suatu senyawa yang diperlukan untuk aktivitas glutathion peroksidase dalam mereduksi H₂O₂ (suatu oksidan) menjadi H₂O. Glutathion peroksidase merupakan salah satu antioksidan endogen yang berperan dalam mekanisme pertahanan membran sel terhadap senyawa oksigen reaktif. Pada penderita defisiensi G6PD terjadi akumulasi H₂O₂, suatu senyawa yang dapat menimbulkan radikal bebas, akibat tidak tersedianya GSH. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan peningkatan produksi radikal bebas yang ada, menimbulkan beban oksidatif terhadap sel.

Apabila lipid membran sel darah merah terpapar / teroksidasi oleh senyawa oksigen reaktif maka dapat membentuk suatu peroksida lipid, disebut dengan proses peroksidasi lipid. Proses ini bersifat autooksidasi dan tidak saja melisiskan membran sel darah merah, bahkan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Membran sel darah merah penderita defisiensi G6PD mudah pecah / lisis, terutama apabila penderita G6PD terpapar oleh bahan oksidatif eksogen.

Daftar Pustaka

1. Bender DA, Mayes PA. Jalur pentosa fosfat dan jalur lain metabolisme heksosa. Dalam: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Biokimia Harper. Ed.27. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2009:184-193
2. Cappellini MD, Fiorelli MD. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The Lancet 2008 Jan 5-11;371(9606):64-74
3. Layton M, Ramachandran M, O'Saughnessy D, Luzzato L. Glucose-6-

- phosphate dehydrogenase deficiency. *Current Paediatrics* 1995 Sept;5(3):190-4
4. Luzzato L, Mehta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995.p.3367-98
 5. Soematri AG. Biomolecular of red cell Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of Asia population. Dalam: Wandita S, Herini ES, Surjono, editors. *Asian Symposium in Neonatology G6PD deficiency and related condition*. Yogyakarta, Agustus 8-9, 2000:1-27
 6. Soemantri AG, Saha S, Tay JS. Molecular variants of red cell Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Central Java, Indonesia. *Hum hered* 1995;45:346-50
 7. Suhartati, Marini T, Shirakawa T, Nishiyama K. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency variants in isolated small island in eastern Indonesia. Dalam: Wandita S, Herini ES, Surjono, editors. *Asian Symposium in Neonatology G6PD deficiency and related condition*. Yogyakarta, Agustus 8-9, 2000:64-74.
 8. Kaban RK, Wijaya V. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Bunda Women's and Children's hospital, Jakarta, Indonesia. *Paediatrica Indonesiana* 2011 jan;51(1):29-33
 9. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84(11):3613-36
 10. Repine JE, Fox RB, Berger EM. Hydrogen peroxide kills *Staphylococcus aureus* by reacting with staphylococcal iron to form hydroxyl radical. *J Biol Chem* 1981;256(14): 7094-6
 11. Judarwanto W. Sepuluh jenis radikal bebasancam manusia. *Kompas*, 5 Agustus 2013.
 12. Shulman ST. Pengenalan penyakit infeksi. Dalam: *Dasar klinis dan biologis penyakit infeksi*, ed.4 (terj.) Gajah Mada University Press, 1994: 1-5
 13. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood* 1996;10(1):45-52
 14. Kamchonwongoisian S, Bunyaratvej A, Wanachiwanawin W, Yuthavong Y. Susceptibility to hydrogen peroxide of *Plasmodium falciparum* infecting glucose 6 phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes. *Parasitology* 1989;99(Pt2):171-4
 15. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. Ed2. New York: John Wiley & Sons, Inc.,1995.
 16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007;39:44-84
 17. Murray RK. Sel darah merah dan putih. Dalam: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Ed.27. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2009:636-652
 18. Botham KM, Mayes PA. Oksidasi biologis. Dalam: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Ed.27. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2009:101-106