

**TESIS**

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URIN PADA  
POST TUBERKULOSIS DEWASA AWAL**

**EXPRESSION OF URINARY 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE  
(8-OHdG) IN EARLY ADULTHOOD POST TUBERCULOSIS**

Disusun dan diajukan oleh

**VIRANI ANDIYASARI ROSA AYU**

**P061282005**



**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URIN PADA  
POST TUBERKULOSIS DEWASA AWAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**VIRANI ANDIYASARI ROSA AYU**

Kepada

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URIN  
PADA POST TUBERKULOSIS DEWASA AWAL**

Disusun dan diajukan oleh:


**VIRANI ANDIYASARI ROSA AYU**  
Nomor Pokok : P062182005


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 27 Mei 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping

  
dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK (K)  
NIP. : 1970 0821 1999 03 1001

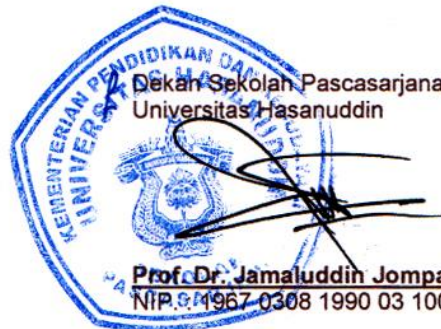
  
dr. Arif Santoso, Sp.P (K), Ph.D., FAPSR  
NIP. : 1977 0715 2006 04 1012

Ketua Program Studi  
Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.  
NIP. : 1977 0121 2003 12 2003

  
Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc.  
NIP. : 1967 0308 1990 03 1001



## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Virani Andiyasari Rosa Ayu

Nomor Pokok : P062182005

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

*Ekspresi 8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG) Urin Pada  
Post Tuberkulosis Dewasa Awal*

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 03 Juni 2021

Yang Menyatakan



Virani Andiyasari Rosa Ayu

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun tesis yang berjudul **“Ekspresi *8-Hydroxy-doexyguanosine (8-OHdG)* Urin Pada *Post Tuberkulosis* pada Dewasa Awal”** sebagai persyaratan meraih gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Penulis juga sadar sepenuhnya bahwa dalam penyusunan tesis ini, tentu saja tidak lepas dari bantuan berbagai pihak dari awal hingga akhir penelitian. Oleh karena itu, penulis ingin memberikan apresiasi dan penghargaan serta menghaturkan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik yang telah menerima penulis sebagai mahasiswa untuk menempuh pendidikan magister.
2. dr. Arif Santoso, Sp. P (K), Ph.D, FAPSR, selaku Ketua Konsentrasi *Aging and Regenerative Medicine* dan Anggota Penasehat Tesis.
3. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), selaku Ketua Komisi Penasehat Tesis yang telah membimbing penulis hingga tesis ini dapat terselesaikan.
4. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc, Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes, Dr.dr. A. Alfian Zainuddin, MKM, selaku tim penguji yang telah memberikan saran dan bimbingan demi kelancaran penelitian.

5. Staf Laboratorium HUMRC Ibu Handayani, yang tak terhingga dalam membimbing dan mengarahkan penulis selama kegiatan penelitian di laboratorium.
6. Seluruh dosen pengampuh yang telah mendidik, membimbing, serta membagikan ilmu dan pengalaman mereka selama penulis menempuh pendidikan Magister Ilmu Biomedik konsentrasi *Aging and Regenerative Medicine* di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
7. Seluruh staf dan jajaran tenaga pendidik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu penulis dalam memenuhi kebutuhan administrasi selama menempuh proses pendidikan.
8. Suami Wahyudi Affandi Borman, ST yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis mulai dari awal hingga detik tesis ini diselesaikan.
9. Ayahanda H. Abdul Hamid Hasan dan ibunda Hj. Nurhayani Parenrengi, yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis mulai dari awal hingga detik tesis ini diselesaikan.
10. Saudara-saudariku yang tercinta dr. Tiara MVS, Wahda Yuliana SE, Nurul Rania Putri SH dan Nur Resqya Amalya Putri, yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penyelesaian tesis ini.

11. Rekan-rekan penelitian penulis, saudari dr. Hastuti Idris atas bantuan dan jasa yang tak terhingga dalam membantu dan mengawal proses penelitian dari awal hingga akhir.
12. Semua pihak yang tak sempat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu penulis menyelesaikan tesis ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan. Wassalam.

Makassar, Mei 2021

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Virani Andiyasari Rosa Ayu', with a long horizontal stroke extending to the right.

**(Virani Andiyasari Rosa Ayu)**

## ABSTRAK

**VIRANI ANDIYASARI ROSA AYU.** *Ekspresi 8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG) Urin pada Post Tuberkulosis Dewasa Awal.* (dibimbing oleh **Agussalim Bukhari** dan **Arif Santoso.**)

Penderita post tuberkulosis (post TB) merupakan penderita yang secara klinis, radiologis, dan pemeriksaan sputum menunjukkan riwayat tuberkulosis, selesai pengobatan tuberkulosis paru, dan sembuh dengan Basil Tahan Asam/BTA (-) atau Tes Cepat Molekuler/TCM (-). Penderita post tuberkulosis mengalami proses aging pada paru akibat peningkatan Reactive Oxygen Species (ROS), menyebabkan stres oksidatif, dan menimbulkan fibrosis paru sehingga terjadi penurunan fungsi paru. 8-Hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) urin merupakan penanda stres oksidatif, berasal dari mekanisme perbaikan dan pergantian DNA yang rusak, yang diekskresikan melalui urin.

Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar 8-OHdG urin pada sampel post tuberkulosis dan kontrol sehat umur 26-35 tahun. Kuesioner dan rekam medik dari 40 sampel post tuberkulosis dan 40 sampel kontrol sehat yang memenuhi kriteria inklusi, dikumpulkan untuk memperoleh data klinis yang relevan. Kadar 8-OHdG urin ditentukan menggunakan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Hasil penelitian menunjukkan kadar 8-OHdG urin post tuberkulosis ( $3.228 \pm 1.552$  ng/mL) lebih tinggi tetapi tidak signifikan ( $p > 0.05$ ) dibandingkan kontrol sehat ( $3.023 \pm 1.396$  ng/mL). Analisis lanjutan menunjukkan, kadar 8-OHdG urin pada post tuberkulosis laki-laki ( $3.869 \pm 1.537$  ng/mL) lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan perempuan ( $2.586 \pm 1.309$  ng/mL); kelompok umur 31-35 tahun ( $4.209 \pm 1.580$  ng/mL) lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan kelompok umur 26-30 tahun ( $2.246 \pm 0.649$  ng/mL); yang memiliki IMT underweight ( $5.267 \pm 1.298$  ng/mL) lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan yang memiliki IMT normoweight ( $2.454 \pm 0.708$  ng/mL); yang sembuh  $\leq 6$  bulan ( $5.267 \pm 1.298$  ng/mL) lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan yang sembuh  $> 6$  bulan ( $2.454 \pm 0.708$  ng/mL); dan derajat sedang ( $5.267 \pm 1.298$  ng/mL) lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan derajat ringan ( $2.454 \pm 0.708$  ng/mL). Penelitian ini menunjukkan kadar 8-OHdG urin pada post tuberkulosis lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat umur 26-35 tahun, terutama pada laki-laki, kelompok umur 31-35 tahun, status gizi underweight, sembuh  $\leq 6$  bulan, dan derajat sedang.

**Kata kunci:** *post tuberkulosis, aging, 8-OHdG urin, stres oksidatif.*

 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
<b>Abstrak ini telah diperiksa.</b>	<b>Paraf</b> Ketua / Sekretaris,
<b>Tanggal:</b> <u>07/05/2021</u>	



## ABSTRACT

**VIRANI ANDIYASARI ROSA AYU.** *Expression of Urinary 8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG) in Early Adulthood Post Tuberculosis. (supervised by Agussalim Bukhari and Arif Santoso.)*

Patients with post-tuberculosis (post-TB) are patients who clinically, radiologically, and sputum examination show a history of tuberculosis, who have finished pulmonary tuberculosis treatment and are declared cured by the results of the Acid Resistant Bacillus/ BTA (-) test or the Molecular Rapid Test/TCM (-). Post-tuberculosis patients experience an aging process in the lungs due to an increase in Reactive Oxygen Species (ROS) which causes oxidative stress, causing sequelae due to pulmonary fibrosis resulting in decreased lung function, which can affect their quality of life. Urine 8-Hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) is a marker of oxidative stress from the DNA repair mechanism and the replacement of damaged DNA that is excreted in the urine.

This study analyzes urine 8-OHdG levels in post-tuberculosis samples and healthy controls aged 26-35 years. Questionnaires and medical records were collected to obtain clinically relevant data. A total of 40 samples of post-tuberculosis and 40 healthy control samples which met the inclusion criteria participated in this study. Urine 8-OHdG levels were determined using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

The results showed that the mean post-tuberculosis 8-OHdG level ( $3.228 \pm 1.552$  ng/mL) was higher but not significant ( $p > 0.05$ ) compared to healthy controls ( $3.023 \pm 1.396$  ng/mL). Further analysis showed that the urine 8-OHdG levels in post-tuberculosis men ( $3.869 \pm 1.537$  ng/mL) were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than women ( $2.586 \pm 1.309$  ng/mL); urine 8-OHdG levels in the post-tuberculosis age group 31-35 years ( $4.209 \pm 1.580$  ng/mL) were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than the 26-30 year age group ( $2.246 \pm 0.649$  ng/mL); urine 8-OHdG levels in post tuberculosis who had a BMI underweight ( $5.267 \pm 1.298$  ng/mL) were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than those with a normoweight BMI ( $2.454 \pm 0.708$  ng/mL); urine 8-OHdG levels in post tuberculosis cured  $\leq 6$  months ( $5.267 \pm 1.298$  ng/mL) were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than those who recovered  $> 6$  months ( $2.454 \pm 0.708$  ng/mL); and urine 8-OHdG levels in moderate-grade post tuberculosis ( $5.267 \pm 1.298$  ng/mL) were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than in mild degrees ( $2.454 \pm 0.708$  ng/mL). This study shows that the level of urine 8-OHdG in post tuberculosis is higher than healthy controls aged 26-35 years, especially in men, age group 31-35 years, who have underweight nutritional status, who recover  $\leq 6$  months, and cases with a moderate degree.

**Keywords:** *post tuberculosis, aging urine 8-OHdG, oxidative stress*



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR ARTI SINGKATAN .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR TABEL .....	xx
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	7
C. Tujuan Penelitian .....	8
D. Manfaat Penelitian .....	8
E. Ruang Lingkup Penelitian .....	9
F. Organisasi/Sistematika Penelitian .....	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Definisi Tuberkulosis .....	11
B. Epidemiologi Tuberkulosis .....	11
C. Etiologi Tuberkulosis .....	14

D. Patogenesis Tuberkulosis .....	15
E. <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) .....	17
F. Definisi Stres Oksidatif .....	21
G. Stres Oksidatif pada Tuberkulosis .....	22
H. Pengaruh <i>Aging</i> terhadap Perubahan Sistem Imun Tubuh <i>pada Post</i> Tuberkulosis .....	25
I. Penuaan ( <i>Aging</i> ) pada <i>Post</i> Tuberkulosis .....	31
J. Lama <i>Post</i> Tuberkulosis terhadap Kadar <i>8-Hydroxy-deoxyguanosine</i> (8-OHdG) .....	37
K. Marker Kerusakan Oksidatif <i>8-Hydroxy-deoxyguanosine</i> (8-OHdG) .....	38
L. Manifestasi Klinik Tuberkulosis .....	42
M. Antioksidan .....	48
N. Kerangka Teori .....	54
O. Kerangka Konsep .....	55
P. Hipotesis .....	55
Q. Definisi Operasional .....	56
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	57
B. Populasi Penelitian .....	58
C. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	60
D. Perkiraan Besar Sampel .....	60
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	61

F. Izin Subyek Penelitian .....	62
G. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	63
H. Cara Kerja .....	63
I. Alur Penelitian .....	69
J. Teknik Pengumpulan Data .....	70
K. Analisis Data .....	70
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil .....	72
B. Pembahasan .....	94
<b>BAB V. PENUTUP</b>	
A. Kesimpulan .....	116
B. Saran .....	117
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>118</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>123</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Patogenesis tuberkulosis .....	15
Gambar 2.	Mediator imunitas dan penurunan fungsi paru pada tuberkulosis paru .....	16
Gambar 3.	Pembentukan radikal bebas dan peran antioksidan menstabilkan radikal bebas .....	17
Gambar 4.	Sumber-sumber radikal bebas yang menyerang DNA .....	19
Gambar 5.	Pembentukan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) .....	20
Gambar 6.	Tanda-tanda penuaan .....	31
Gambar 7.	Sumber yang menyebabkan kerusakan DNA dan akibat yang ditimbulkan .....	36
Gambar 8.	Reaksi guanosis hidrosilasi menjadi 8-OHdG .....	42
Gambar 9.	Skor penilaian eksaserbasi .....	48
Gambar 10.	Kerangka teori .....	54
Gambar 11.	Kerangka konsep .....	55
Gambar 12.	Rancangan penelitian .....	57
Gambar 13.	Alur penelitian .....	69
Gambar 14.	Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis paru laki-laki dan perempuan .....	74
Gambar 15.	Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada kontrol sehat laki-laki dan perempuan .....	75
Gambar 16.	Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis paru dan kontrol sehat laki-laki .....	76

Gambar 17. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis paru dan kontrol sehat perempuan .....	77
Gambar 18. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat laki-laki dan perempuan ....	78
Gambar 19. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis umur 26-30 tahun dan umur 31-35 tahun .....	79
Gambar 20. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada kontrol sehat umur 26-30 tahun dan umur 31-35 tahun .....	80
Gambar 21. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat umur 26-30 tahun .....	81
Gambar 22. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat umur 31-35 tahun .....	82
Gambar 23. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat umur 26-30 tahun dan umur 31-35 tahun .....	83
Gambar 24. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap Indeks Masa Tubuh (IMT) pada <i>post</i> tuberkulosis .....	84
Gambar 25. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap IMT <i>underweight</i> pada <i>post</i> tuberkulosis laki-laki dan perempuan .....	85
Gambar 26. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap IMT <i>normoweight</i> pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat laki-laki dan perempuan .....	86

Gambar 27. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap lama <i>post</i> tuberkulosis .....	87
Gambar 28. Perbedaan kadar 8-OHdG urin terhadap lama <i>post</i> tuberkulosis pada laki-laki .....	88
Gambar 29. Perbedaan kadar 8-OHdG urin terhadap lama <i>post</i> tuberkulosis paru pada perempuan .....	89
Gambar 30. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan keparahan lesi paru derajat ringan dan derajat sedang pada <i>post</i> tuberkulosis paru .....	90
Gambar 31. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan keparahan lesi paru derajat ringan dan derajat sedang pada <i>post</i> tuberkulosis paru laki-laki .....	91
Gambar 32. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan keparahan lesi paru derajat ringan dan derajat sedang pada <i>post</i> tuberkulosis paru perempuan .....	92
Gambar 33. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis parudan kontrol sehat .....	93

## DAFTAR SINGKATAN

ADR	Adverse Drug Reaction
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMI	Antibody Mediated Immune Respon
APC	Antigen Presenting Cell
BER	Base Excision Repair
BHA	Butil Hidroksi Anisol
BHT	Butil Hidroksi Toluén
BTA	Basil Tahan Asam
C	Cytosin
CAT	Catalase
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	COPD Control Questionnaire
C-8	Carbon-8
CD4+	Cluster of Differentiation 4
CD8+	Cluster of Differentiation 8
CG	Cytosin Guanin
CMI	Cell Mediated Immunity
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DNA	Deoxyribonucleic Acid
dG	Deoksiguanosine
EPO	Eosinofil Peroksidase
F2-IsoPs	F2-Isoprostanes
G	Guanin



GH	Growth Hormone
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GSHPx	Glutathione Peroxidase
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HO	Heme Oxygenase
H <sub>2</sub> O	Hydrogen
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hydrogen Peroxide
IGF	Insulin Growth Factor
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IIS	Insulin and IGF-1 Signalling
IL-1	Interleukin-1
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin -6
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin -12
IMT	Indeks Masa Tubuh
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthetase
IsoPs	Isoprostan
MDA	Malondialdehyd
MMP 1	Metaloprotein 1
MMP 9	Metaloprotein 9

mMRC	Modified British Medical Research Council
MPO	Mieloperoksidase
MRNA	RNA Messenger
MTB	Mycobacterium tuberculosis
MtDNA	DNA Mitokondria
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NK	Natural Killer
NF-kB	Nuclear Factor Kappa
NO	Nitrit Oksida
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
OH•	Radikal Hidroksil
OOH	Radikal peroxy
O <sub>2</sub>	Oksigen
O <sub>2</sub> • <sup>-</sup>	Anion Superoksida
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Oksigen Singlet
8-OhdG	8-hydroxy-deoxyguanosine
PG	Propil Galat
PRDX2	Peroxiredoxin 2
RE	Retikulum Endoplasma
Redoks	Reaksi Reduksi Oksidasi
ROOH	Hidroperoksida
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species

RNAi	RNA Interfering
SOD	Superoksida Dismutase
TB	Tuberculosis
TBHQ	Tert-Butil Hidrosi Quinon
TCM	Tes Cepat Molekuler
TGF-B	Transforming Growth Factor Beta
Th-1	Sel T Helper 1
Th-2	Sel T Helper 2
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor
UV	Ultraviolet
XO	Xanthine Oksidase

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional .....	55
Tabel 2. Kriteria populasi penelitian .....	59
Tabel 3. Karakteristik responden .....	72
Tabel 4. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan jenis kelamin pada <i>post</i> tuberkulosis .....	74
Tabel 5. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan jenis kelamin pada kontrol sehat .....	75
Tabel 6. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat laki-laki .....	76
Tabel 7. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat perempuan .....	77
Tabel 8. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan umur pada <i>post</i> tuberkulosis .....	78
Tabel 9. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan umur pada kontrol sehat .....	79
Tabel 10. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat umur 26-30 tahun .....	80
Tabel 11. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat umur 31-35 tahun .....	81
Tabel 12. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap Indeks Masa Tubuh (IMT) pada <i>post</i> tuberkulosis .....	83
Tabel 13. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan	

jenis kelamin terhadap IMT <i>underweight</i> pada <i>post</i> tuberkulosis .....	84
Tabel 14. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan Jenis kelamin terhadap IMT <i>normoweight</i> pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat .....	85
Tabel 15. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG terhadap Lama <i>post</i> tuberkulosis .....	86
Tabel 16. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap lama <i>post</i> tuberkulosis pada laki-laki .....	87
Tabel 17. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin terhadap lama <i>post</i> tuberkulosis pada perempuan .....	88
Tabel 18. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin berdasarkan derajat keparahan lesi paru pada <i>post</i> tuberkulosis ...	89
Tabel 19. Perbedaan kadar 8-OHdG urin terhadap derajat keparahan lesi paru pada <i>post</i> tuberkulosis laki-laki .....	90
Tabel 20. Perbedaan kadar 8-OHdG urin terhadap derajat keparahan lesi paru pada <i>post</i> tuberkulosis perempuan .....	91
Tabel 21. Perbedaan kadar 8-OHdG urin terhadap pada <i>post</i> tuberkulosis dan kontrol sehat .....	92

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit kronis yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas global. Tuberkulosis menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan jumlah kematian sebanyak 10 juta jiwa pada tahun 2017. Tuberkulosis menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia setelah HIV/AIDS (Glaziou, *et al*, 2015, WHO, 2018).

*World Health Organization* (WHO) mencatat 10 negara dengan kasus TB paru terbanyak yang terjadi pada 2017, yaitu India (2,7 juta kasus), Tiongkok (889 ribu kasus), Indonesia (842 ribu kasus), Filipina (581 ribu kasus), Pakistan (525 ribu kasus), Nigeria (418 ribu kasus), Bangladesh (364 ribu kasus), Afrika Selatan (322 ribu kasus), Republik Kongo (262 ribu kasus), dan Myanmar (19 ribu kasus). Indonesia berada di urutan ketiga terbesar dunia setelah India dan Tiongkok, dengan jumlah 842 ribu orang atau 319 kasus per 100 ribu penduduk. Dari data tersebut, menunjukkan penderita TB paru yang melapor sebanyak 442 ribu orang, dan penderita yang tidak melapor atau tidak terdiagnosa sebanyak 400 ribu orang, dengan jumlah laki-laki sebanyak 492 ribu orang, perempuan sebanyak 349 ribu orang, dan anak-anak sebanyak 49 ribu orang, dengan angka kematian sebanyak 116 ribu orang (Glaziou, *et al*, 2015, WHO, 2018).

Pada propinsi Sulawesi Selatan tahun 2015, kasus TB paru cukup tinggi. Kasus baru TB paru sebanyak 8.939 orang, dengan jumlah penderita TB paru sebanyak 9.180 orang. Satu penderita TB paru yang BTA (+), dapat menularkan pada 10-15 orang. Berdasarkan data dari Balai Besar Kesehatan Paru Kota Makassar (BBKPM), jumlah penderita TB paru dari tahun 2013-2017, yaitu 780 orang (tahun 2013), 375 orang (tahun 2014), 545 orang (tahun 2015), 499 orang (tahun 2016) dan 151 orang (Januari-Mei 2017) Meskipun kasus TB paru cukup tinggi, penyakit ini dapat diobati dan disembuhkan (Glaziou *et al*, 2015, Syakur, R, *et al.*, 2019).

Tuberkulosis paru merupakan penyebab utama kematian pada usia produktif (Glaziou *et al*, 2015). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI tahun 2015, kasus TB paru ditemukan pada anak umur 0-14 tahun (8,59%), umur 25-34 tahun (18,65%), umur 35-44 tahun (17,18%), dan umur 45-54 tahun (17,33%). Kasus terbanyak ditemukan pada umur 25-34 tahun (18,65%) (Kemenkes, 2016).

Pada TB paru terjadi proses penuaan. Penuaan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif, yang menyebabkan gangguan fungsi dan peningkatan kerentanan terhadap kematian. Ada sembilan tanda penuaan yaitu ketidakstabilan genom, gesekan telomer, perubahan epigenetik, kehilangan proteostasis, penginderaan nutrisi yang dideregulasi, disfungsi mitokondria, penuaan sel, kelelahan sel punca

(*stem cell*), dan komunikasi antar sel yang berubah (Aunan, J,R., *et al* 2016, Marques, A,R., *et al* 2018).

Laki-laki lebih banyak menderita TB paru dibandingkan perempuan. Lebih dari 50% kasus TB paru terjadi pada laki-laki, dikarenakan kebiasaan merokok dan minum alkohol, sehingga daya tahan tubuh menurun. Hal ini berdampak terhadap sistem kekebalan pada paru-paru, sehingga paru-paru rentan terpapar agent penyebab TB paru. Laki-laki memiliki aktivitas yang lebih banyak diluar rumah dan memiliki risiko terpapar infeksi serta kontak dengan penderita TB paru lainnya, sehingga terjadi penularan TB. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan Syakur dkk di Makassar tahun 2017, yang menemukan jumlah penderita TB paru lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017, Syakur, R, *et al.*, 2019, Rachow *et al*, 2019). Faktor lain yang mempengaruhi hal tersebut karena perempuan lebih patuh atau disiplin untuk melakukan pengobatan, sehingga peningkatan penyakit lebih lambat dibandingkan pada laki-laki (Glaziou, *et al.*, 2015). Kerentanan terkena TB paru juga dipengaruhi usia. Syakur dkk juga menemukan bahwa prevalensi TB paru cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya usia, yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh semakin menurun, sehingga sangat rentan terhadap TB paru (Syakur, R, *et al.*, 2019).

Tuberkulosis paru merupakan penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Gejala sisa (*sequele*)



dapat terjadi pada beberapa penderita TB paru yang sudah sembuh. Gejala sisa pada paru dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita, karena dapat mengakibatkan penurunan fungsi paru yang dapat berlangsung jangka panjang (Kim, SJ, *et al.*, 2015, Ko, Y, *et al.*, 2015)

Penderita *post* TB paru adalah penderita yang secara klinis, radiologis dan sputum menunjukkan riwayat TB paru dan telah sembuh dengan hasil BTA (-)/TCM (-). Gangguan fungsi paru yang sering dialami penderita *post* TB paru seperti batuk kronik dengan sputum yang banyak, sesak napas dan mengi, sehingga sering menjadi masalah bagi penderita tersebut (Kim, SJ, *et al.*, 2015, Nasution, R, *et al.*, 2018).

Sebagian besar penderita *post* TB paru adalah laki-laki dibandingkan perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Nasution dkk tahun 2017, terhadap penderita *post* TB paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS Paru Lubuk Alung, menemukan 30 penderita *post* TB paru, dengan jumlah laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, dan penderita *post* TB paru yang selesai Obat Anti Tuberkulosis (OAT) = 6 bulan (53,3%) (Nasution, R, *et al.*, 2018).

Derajat gangguan fungsi paru dipengaruhi oleh resiko eksaserbasi pada penderita *post* TB paru. Lamanya sakit, hasil BTA sputum yang positif, dan luasnya kerusakan paru, juga mempengaruhi kondisi tersebut. Penelitian yang dilakukan Di Naso FC dkk pada tahun 2011, menemukan bahwa perbaikan fungsi paru pada penderita *post* TB paru sangat dipengaruhi oleh durasi waktu penyelesaian pengobatan, dan lama atau

tidaknya penderita sembuh. Fungsi paru akan semakin membaik, seiring dengan semakin lama pengobatan selesai (Nasution, R, *et al.*, 2018).

Proses inflamasi pada TB paru menginduksi pembentukan radikal bebas, yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Namun ROS yang lebih banyak diproduksi dibanding RNS. ROS dapat berasal dari endogen yang terbentuk dari hasil metabolisme normal seperti respirasi sel, pensinyalan sel, dan inflamasi, sedangkan ROS eksogen seperti radiasi ultraviolet (UV), polutan, asap rokok, alergen dan zat karsinogenik. ROS yang dihasilkan oleh tubuh antara lain radikal hidroksil (OH•), anion superoksida (O<sub>2</sub>-•), hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan oksigen singlet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). RNS yang dihasilkan berupa nitrit oksida (NO) (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Singh, *et al.*, 2019). Pada TB paru terjadi peningkatan ROS yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Produksi ROS tersebut dapat meningkatkan kerusakan jaringan paru dan peroksidasi lipid, sehingga terjadinya fibrosis paru, yang mengakibatkan disfungsi paru (Altika., S, dan Rahayu, SR., 2017).

Selain itu, infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan riwayat penggunaan OAT dapat memberi efek *Adverse Drug Reaction* (ADR) bagi metabolisme tubuh sehingga terjadi peningkatan ROS (Altika., S, dan Rahayu., S.R, 2017, Shastri *et al.*, 2018). Beberapa studi telah menyebutkan keterlibatan ROS pada progresivitas dan kerusakan parenkim paru. Kurang lebih 50% penderita TB paru yang sembuh dapat

memiliki *sequele* seumur hidup berupa disfungsi paru permanen, sedang dan berat akibat kerusakan paru atau fibrosis paru, sehingga menjadi faktor risiko gangguan pernapasan jangka panjang yang menurunkan kualitas hidup (Rachow *et al*, 2019, Ravimohan *et al*, 2018, Nasution, R, *et al.*, 2018).

Bila pada paru terjadi peningkatan ROS sedangkan kapasitas antioksidan tetap atau bahkan berkurang, menyebabkan ketidakseimbangan ROS dan antioksidan, sehingga terjadi stres oksidatif dan kerusakan oksidatif pada paru (Altika., S, dan Rahayu., S.R, 2017, Shastri *et al.*, 2018)

Stres oksidatif adalah jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya. Stres oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara ROS dan mekanisme antioksidan. Stres oksidatif yang terjadi pada penderita *post* TB paru, menyebabkan proses *aging* pada paru berupa disfungsi paru akibat kerusakan paru (Rachow, *et al.*, 2019, Ravimohan, *et al.*, 2018, Shastri, *et al.*, 2018).

Stres oksidatif dapat dievaluasi dengan marker atau penanda kerusakan oksidatif, antara lain :

1. *Malondialdehid* (MDA) merupakan produk dari peroksidasi lipid, untuk menilai oksidasi lipid, namun tidak spesifik untuk penyakit tertentu (Cui, *et al.*, 2018, Khoubnasabjafari, *et al.*, 2015).

2. *F2-Isoprostan* (F2-IsoPs) merupakan produk dari peroksidasi lipid, untuk menilai oksidasi lipid, namun memerlukan evaluasi dan metode analisis komprehensif (Erve, *et al.*, 2017, Milne, *et al.*, 2015).
3. *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) merupakan marker kerusakan oksidatif, untuk menilai kerusakan oksidatif DNA endogen, dan banyak digunakan dalam studi klinis (Fenga, *et al.*, 2017, Tranfo, *et al.*, 2019).

Untuk mencegah stres oksidatif, tubuh memerlukan antioksidan guna menetralkan ROS, sehingga kerusakan oksidatif dapat dihindari dan proses penyakit dapat dihentikan. Antioksidan dalam tubuh terdiri atas antioksidan enzimatik, seperti *Superoksida Dismutase* (SOD), *Glutathione Peroxidase* (GSHPx) dan *Catalase* (CAT); dan antioksidan non-enzimatik seperti vitamin A ( $\beta$ -karoten), vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol), vitamin C (asam askorbat). Kedua antioksidan tersebut bekerjasama secara sinergis untuk menetralkan ROS dalam melindungi sel dan jaringan dari kerusakan oksidatif pada paru (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Shastri, *et al.*, 2018).

Penelitian seperti ini belum pernah dilakukan di Kota Makassar, sehingga berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti gambaran kadar 8-OHdG urin pada penderita *post* TB paru. Pada penelitian ini, sampel yang digunakan berdasarkan kategori umur yang ditetapkan oleh Depkes RI tahun 2009, yaitu dewasa awal umur 26-35 tahun, dengan menggunakan variabel kelompok kasus penderita *post* TB

paru dan kelompok kontrol sehat, sehingga dapat memberikan gambaran mengenai hubungan kadar 8-OHdG urin pada kedua variabel tersebut.

## **B. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut :

Mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin yang merupakan marker stres oksidatif pada dewasa awal dengan *post* tuberkulosis paru.

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada *post* tuberkulosis dewasa awal.
2. Mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada kontrol sehat dewasa awal.
3. Mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin terhadap Indeks Masa Tubuh (IMT) pada *post* tuberkulosis dewasa awal.
4. Mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin terhadap lama *post* tuberkulosis dewasa awal .
5. Mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin terhadap derajat keparahan lesi paru pada *post* tuberkulosis dewasa awal.
6. Membandingkan gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada *post* tuberkulosis dan kontrol sehat dewasa awal.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat :

1. Menambah khasanah ilmu pengetahuan dan menjadi bahan bacaan tentang gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada dewasa awal dengan *post* tuberkulosis paru.
2. Mengetahui hubungan *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin dengan kerusakan oksidatif pada dewasa awal dengan *post* tuberkulosis paru.

#### **E. Ruang Lingkup Penelitian**

Penelitian ini menggunakan metode analitik. Melalui pengumpulan dan pengolahan data dapat menggambarkan kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) dan korelasinya dengan kerusakan oksidatif dalam urin pada *post* tuberkulosis paru dewasa awal.

Oleh karena itu, penelitian ini mencakup :

1. Penelitian menggunakan subyek dengan diagnosis *post* tuberkulosis paru. Penelitian menggunakan sampel urin, yang diperoleh dari lokasi penelitian di rumah sakit jejaring dan puskesmas di Makassar.
2. Hasil penelitian yang diperoleh, selanjutnya dianalisis untuk melihat gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin dan korelasi *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada penderita *post* tuberkulosis paru dan kontrol sehat.

## **F. Organisasi/Sistematika Penelitian**

Secara garis besar penelitian ini ditulis berdasarkan Pedoman Penulisan Tesis dan Disertasi Edisi 4 Universitas Hasanuddin 2018. Diuraikan sebagai berikut:

1. Dimulai dari bab pendahuluan, terdiri dari latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan ruang lingkup penelitian.
2. Kemudian bab tinjauan pustaka yang memuat uraian sistematis tentang landasan teori, pemikiran, dan hasil penelitian terdahulu yang berhubungan dengan penelitian ini. Hasilnya kemudian dituangkan dalam kerangka teori, kerangka konsep, dan hipotesis.
3. Terakhir bab metode penelitian yang memuat tentang rancangan penelitian, waktu dan lokasi penelitian, bahan dan alat, populasi dan sampel, teknik pengumpulan data, definisi operasional, dan analisis data.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Definisi Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit inflamasi kronik yang menular, disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan varian *mycobacterium* lainnya seperti *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canettii*, dan *Mycobacterium microti*. Bakteri patogen ini juga dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Bakteri ini sebagian besar menyerang paru-paru (TB paru) yang menimbulkan gangguan pada saluran napas, tetapi bisa juga organ tubuh lainnya (TB luar paru), dan umumnya disebarkan melalui udara dalam bentuk droplet (Shastri, *et al.*, 2018). Tuberkulosis paru dapat sembuh dengan *sequele* yang menyebabkan penurunan fungsi paru jangka panjang akibat dari kerusakan paru atau fibrosis paru, dan dapat mempengaruhi kualitas atau harapan hidup penderita (Kim, SJ, *et al.*, 2015 and Ko, Y, *et al.*, 2015). Penderita *post* TB paru adalah penderita yang secara klinis, radiologis dan sputum menunjukkan riwayat TB paru yang telah sembuh dengan hasil BTA (-)/TCM (-) (Nasution, R, *et al.*, 2018).

#### **B. Epidemiologi Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit kronis yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas global. Tuberkulosis menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan jumlah kematian



sebanyak 10 juta jiwa pada tahun 2017. Tuberkulosis menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia setelah HIV/AIDS (Glaziou, *et al*, 2015, WHO, 2018).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018, tercatat 10 negara dengan kasus TB paru terbanyak yang terjadi pada 2017, yaitu India (2,7 juta kasus), Tiongkok (889 ribu kasus), Indonesia (842 ribu kasus), Filipina (581 ribu kasus), Pakistan (525 ribu kasus), Nigeria (418 ribu kasus), Bangladesh (364 ribu kasus), Afrika Selatan (322 ribu kasus), Republik Kongo (262 ribu kasus), dan Myanmar (19 ribu kasus). Indonesia berada di urutan ketiga terbesar dunia setelah India dan Tiongkok, dengan jumlah 842 ribu orang atau 319 kasus per 100 ribu penduduk. Dari data tersebut, menunjukkan penderita TB paru yang melapor sebanyak 442 ribu orang, dan penderita yang tidak melapor atau tidak terdiagnosa sebanyak 400 ribu orang, dengan jumlah laki-laki sebanyak 492 ribu orang, perempuan sebanyak 349 ribu orang, dan anak-anak sebanyak 49 ribu orang, dengan angka kematian sebanyak 116 ribu orang (WHO, 2018).

Pada propinsi Sulawesi Selatan tahun 2015, kasus TB paru cukup tinggi. Kasus baru TB paru sebanyak 8.939 orang, dengan jumlah penderita TB paru sebanyak 9.180 orang. Satu penderita TB paru yang BTA (+), dapat menularkan pada 10-15 orang. Berdasarkan data dari Balai Besar Kesehatan Paru Kota Makassar (BBKPM), jumlah penderita TB paru dari tahun 2013-2017, yaitu 780 orang (tahun 2013), 375

orang (tahun 2014), 545 orang (tahun 2015), 499 orang (tahun 2016) dan 151 orang (Januari-Mei 2017). Walaupun insiden tuberkulosis cukup tinggi, penyakit ini dapat diobati dan disembuhkan (Glaziou *et al*, 2015, Syakur, R, *et al.*, 2019).

Tuberkulosis merupakan penyebab utama kematian pada usia produktif (Glaziou *et al*, 2015). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI tahun 2015, kasus TB paru ditemukan pada anak umur 0-14 tahun (8,59%), umur 25-34 tahun (18,65%), umur 35-44 tahun (17,18%), dan umur 45-54 tahun (17,33%). Kasus terbanyak ditemukan pada umur 25-34 tahun (18,65%) (Kemenkes, 2016).

Laki-laki lebih banyak menderita TB paru dibandingkan perempuan. Lebih dari 50% kasus TB paru terjadi pada laki-laki, dikarenakan kebiasaan merokok dan minum alkohol, sehingga daya tahan tubuh menurun. Hal ini berdampak pada sistem kekebalan paru-paru, sehingga paru-paru rentan terpapar agen penyebab TB paru. Laki-laki memiliki aktivitas yang lebih banyak diluar rumah daripada perempuan, sehingga memiliki resiko kontak dengan penderita TB paru lainnya dan terjadinya penularan TB (Syakur, R, *et al.*, 2019, Rachow, *et al.*, 2019). Faktor lain mempengaruhi hal tersebut karena perempuan lebih patuh atau disiplin untuk melakukan pengobatan, sehingga peningkatan penyakit lebih lambat dibandingkan pada laki-laki (Glaziou, *et al.*, 2015). Sebagian besar penderita *post* TB paru adalah laki-laki dibandingkan perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Nasution dkk tahun 2017, terhadap

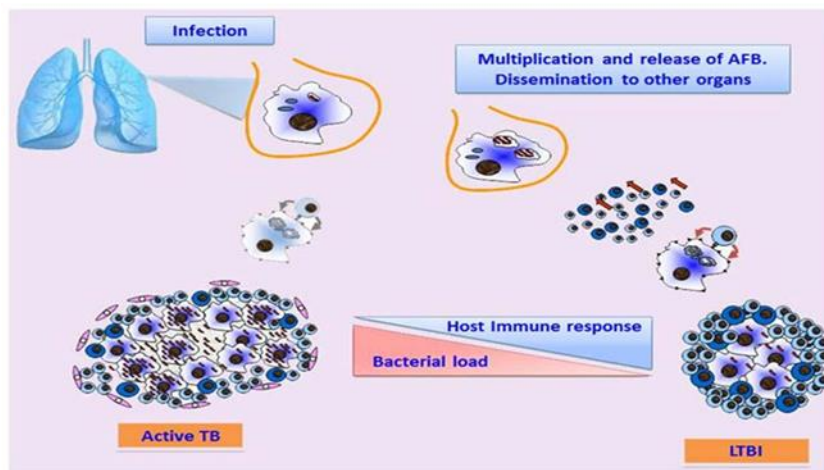
penderita *post* TB di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS Paru Lubuk Alung yang menemukan 30 pasien *post* TB paru, dengan jumlah laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, dan penderita *post* TB paru yang selesai OAT = 6 bulan (53,3%) (Nasution, R, *et al.*, 2018). Kerentanan terkena TB paru juga dipengaruhi usia, karena seiring bertambahnya usia, sistem kekebalan tubuh semakin menurun, sehingga sangat rentan terhadap TB paru (Altika, S, dan Rahayu, SR., 2017). Hal ini menyebabkan laki-laki *post* TB paru, sebagian besar memiliki kadar 8-OHdG lebih tinggi dibandingkan perempuan (Fenga, *et al.*, 2017, Minno, A., *et al* 2016).

### **C. Etiologi Tuberkulosis**

Tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu merupakan mikroorganisme fakultatif intraseluler yang bersifat tahan asam, dapat hidup dan berkembang biak dalam makrofag. Bakteri ini mempunyai kemampuan untuk mencegah dan menghambat fusi fagosom lisosom sehingga sulit untuk membunuh bakteri ini. *Mycobacterium tuberculosis* tahan terhadap enzim lisosom, yaitu enzim yang mencerna ikatan proteoglikan pada dinding bakteri gram positif yang dilepas oleh neutrofil dan beberapa makrofag. Maka salah satu cara untuk membunuh bakteri ini adalah dengan memacu fungsi makrofag untuk killing melalui *respiratory burst*, baik proses oksidatif maupun non oksidatif sehingga diproduksi radikal bebas (ROS) dan nitrit oksida (NO) (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017).

## D. Patogenesis Tuberkulosis

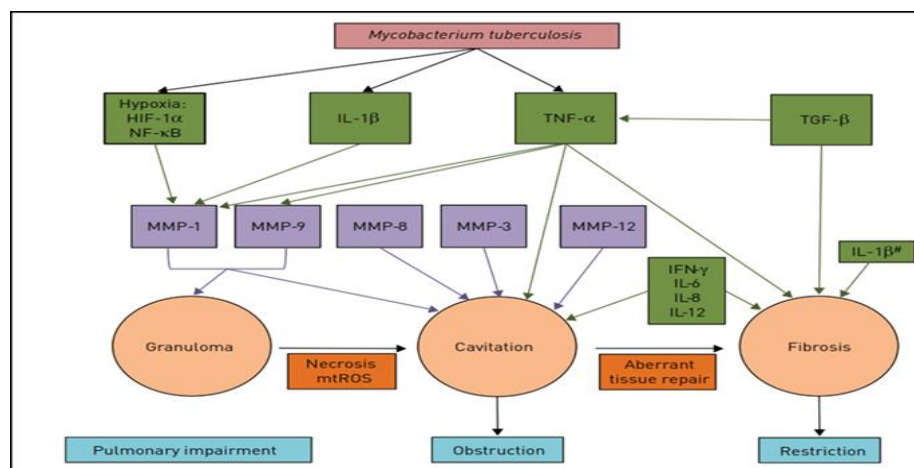
Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), terutama menyebar melalui droplet yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* melalui batuk, bersin, berbicara atau meludah. Selanjutnya, droplet masuk dalam alveoli paru. Jika pertahanan kekebalan tubuh gagal dalam membunuh bakteri, maka bakteri ini mulai bereplikasi di dalam makrofag alveolar, menyebar ke jaringan dan organ lain melalui aliran darah dan limfatik. Jika respons imun semakin menurun, maka replikasi bakteri akan terus terjadi dalam tubuh (Shastri, *et al.*, 2018, Glaziou *et al*, 2019).



**Gambar 1.** Patogenesis Tuberkulosis (Shastri, *et al.*, 2018).

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* akan merangsang makrofag melepaskan *Interleukin-12* (IL-12) yang berperan dalam pembentukan sel *T helper 1* (Th-1), dan bekerjasama dengan *Interleukin-1* (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) untuk merangsang sel T dan sel

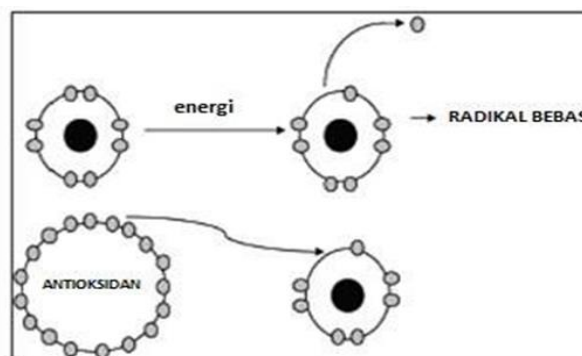
*Natural Killer* (NK) menghasilkan *Interferon-γ* (IFN-γ). IFN-γ tersebut akan mengaktifkan makrofag alveolar untuk memproduksi ROS dan RNS, serta *inducible Nitric Oxide Synthetase* (iNOS) yang akan menghambat dan membunuh bakteri ini. Selain itu, aktivasi makrofag dapat meningkatkan penggunaan glukosa melalui lintasan pentose fosfat yang dipakai untuk mereduksi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NADP) menjadi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), dan meningkatkan penggunaan oksigen untuk mengoksidasi NADPH guna menghasilkan superoksida dan halogen radikal sebagai agen yang sitotoksik untuk membunuh mikroorganisme yang telah difagosit. Di dalam mitokondria, anion superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ) dikonversi menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan kemudian dikonversi menjadi radikal hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ) yang bersifat mutagenik (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017, Ravimohan, *et al.*, 2018).



**Gambar 2.** Mediator imunitas dan penurunan fungsi paru pada Tuberkulosis (Ravimohan, *et al.*, 2018)

### E. Reactive Oxygen Species (ROS)

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Teori Radikal Bebas menjelaskan bahwa, radikal bebas adalah molekul yang terbentuk ketika molekul oksigen bergabung dengan molekul lain. Molekul oksigen memiliki elektron berpasangan yang stabil. Bila pada molekul tersebut terdapat elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya, maka oksigen akan bersifat reaktif dan tidak stabil. Molekul oksigen yang tidak berpasangan akan mengambil elektron dari komponen didekatnya untuk melepaskan energi dan kembali ke kondisi stabil. Radikal bebas tersebut dapat menyebabkan reaksi oksidasi yang dapat merusak membran sel normal di sekitarnya dan merusak komposisi DNA sehingga terjadinya suatu mutasi DNA. Reaksi oksidasi akan terus berlanjut, jika radikal bebas tidak berikatan dengan antioksidan, sehingga menyebabkan terjadinya stres oksidatif, yang mengakibatkan kerusakan sel yang dapat menimbulkan penyakit (**Gambar 3**) (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017).

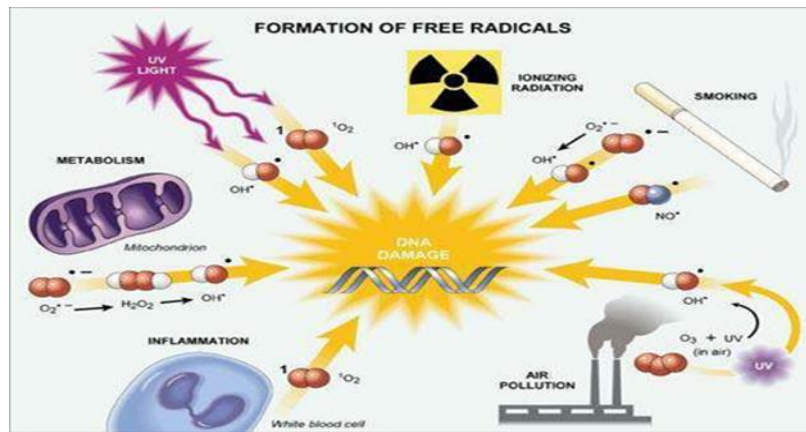


**Gambar 3.** Pembentukan radikal bebas dan peran antioksidan menstabilkan radikal bebas (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017)

Radikal bebas dapat berada di dalam tubuh karena disebabkan oleh faktor eksogen yang berasal dari paparan zat atau lingkungan. Faktor endogen juga dapat menyebabkan timbulnya radikal bebas melalui metabolisme sel fisiologis atau hasil sampingan dari proses oksidasi. Selain itu, radikal bebas juga dihasilkan dari proses inflamasi yaitu melalui proses perubahan NADPH menjadi NADP dengan katalis NADPH oksidase. Dalam proses ini terjadi kebocoran oksigen ( $O_2$ ) yang selanjutnya berubah menjadi radikal superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ), yang dapat merangsang terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Hussain, *et al.*, 2016, Parwata., 2016)

Radikal bebas cukup banyak jenisnya, tapi yang keberadaannya paling banyak dan penting dalam sistem biologis tubuh adalah radikal bebas turunan oksigen atau ROS. ROS diproduksi di dalam tubuh dalam jumlah terbatas dan merupakan senyawa yang penting bagi metabolisme tubuh. Sedangkan ROS dalam jumlah yang berlebihan merupakan produk sampingan yang berbahaya (Hussain, *et al.*, 2016, Nimse, dan Pal., 2015). ROS yang berasal dari faktor endogen seperti hasil oksidasi dari respirasi sel, pensinyalan sel, dan peradangan. ROS endogen juga dihasilkan melalui jalur reaksi enzim, seperti *Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat* (NADP), *Mieloperoksidase* (MPO), *Xanthine Oksidase* (XO), dan *Eosinofil Peroksidase* (EPO). Sedangkan ROS yang berasal

dari faktor eksogen berasal dari ultraviolet (UV), polutan, asap rokok, alergen dan zat karsinogenik (Gambar 4) (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Parwata., 2016).

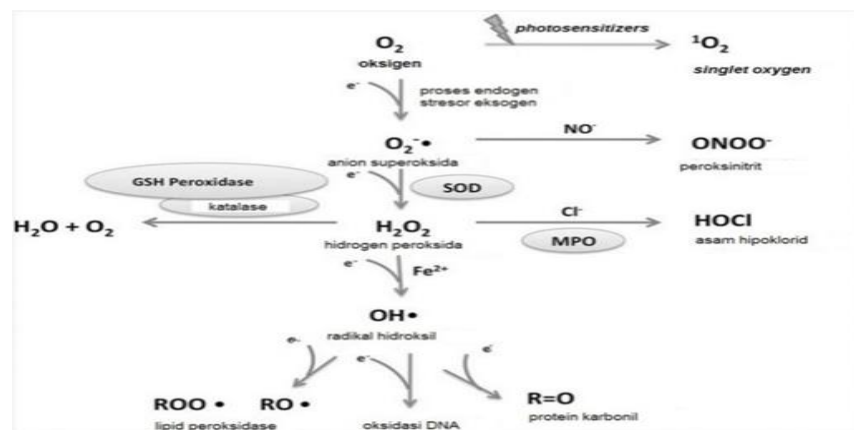


**Gambar 4.** Sumber-sumber radikal bebas yang menyerang DNA (Parwata., 2016)

ROS endogen yang dihasilkan antara lain radikal hidroksil ( $OH^\bullet$ ), anion superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan oksigen singlet ( $^1O_2$ ). RNS yang dihasilkan berupa nitrit oksida (NO). ROS yang paling banyak terbentuk di dalam tubuh adalah superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ). Anion superoksida dibentuk bila satu elektron ditambahkan pada atom oksigen. Hidrogen peroksida dibentuk bila superoksida mendapat elektron lain ditambahkan dua atom oksigen dan dua atom hidrogen. Apabila satu elektron ditambahkan lagi maka akan terbentuk hidroksil yang merupakan bentuk oksidan paling reaktif dan memiliki afinitas paling tinggi yang dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel, sehingga sel mengalami kerusakan. Oksigen singlet adalah oksigen yang mempunyai satu elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya dan memiliki tingkat energi lebih besar, sehingga membentuk oksigen yang lebih reaktif.



Oksigen singlet memiliki dua pilihan yaitu mentransfer energi tersebut ke bahan organik disekitarnya atau terus membentuk oksigen spesies yang lebih reaktif (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017).



**Gambar 5.** Pembentukan ROS (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017)

Infeksi pada TB paru menginduksi pembentukan ROS yang toksik terhadap *Mycobacterium tuberculosis* maupun sel normal, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. ROS sangat beracun untuk semua jenis sel, terutama untuk lipid atau sel lemak yang menyebabkan peroksidasi lipid. Reaksi peroksidasi lipid dan ROS akan membentuk oksidan yang dapat merusak membran sel (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017). Oleh karena itu, penderita TB paru yang sudah sembuh (*post TB*) dapat memiliki *sequele* seumur hidup berupa fibrosis paru yang menyebabkan disfungsi paru (Rachow *et al*, 2019, Ravimohan *et a l*, 2018). Selain itu, infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan riwayat penggunaan OAT dapat memberi efek *Adverse Drug Reaction* (ADR) bagi metabolisme tubuh karena mengakibatkan peningkatan ROS, sehingga terjadi kerusakan sel dan jaringan paru (fibrosis paru) dan disfungsi paru.

Bila terjadi peningkatan ROS pada paru sedangkan kapasitas antioksidan endogen tetap atau bahkan kurang, maka terjadi ketidakseimbangan ROS dan antioksidan sehingga terjadi stres oksidatif atau peroksidasi lipid, yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada paru (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017, Shastri, *et al.*, 2018).

#### **F. Definisi Stres Oksidatif**

Stres oksidatif adalah kondisi yang terjadi karena ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan (Milne, *et al.*, 2017, Tan, LB., 2018). Kerusakan sel dan jaringan akan lebih banyak terjadi, seiring dengan meningkatnya proses oksidasi pada sel-sel normal. Pada DNA, lipid, dan protein, dapat terjadi kerusakan akibat proses oksidasi tersebut, sehingga menyebabkan stres oksidatif. Hal ini berkaitan erat dengan banyaknya penyakit kronis, salah satunya TB paru (Hussain, *et al.*, 2016, Shastri, *et al.*, 2018, Singh, *et al.*, 2019).

Teori penuaan radikal bebas yang dikenal sebagai teori stres oksidatif, didasarkan pada hipotesis yang berbasis kerusakan struktural. Menurut teori tersebut kehilangan fungsional tubuh yang berkaitan dengan usia disebabkan oleh akumulasi kerusakan oksidatif oleh ROS terhadap makromolekul seperti DNA, lipid dan protein (Liguori, *et al.*, 2018).

Stres oksidatif dapat menyebabkan pelepasan *Peroxiredoxin 2* (PRDX2) sebagai sinyal inflamasi, dan mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan dan melepaskan TNF- $\alpha$  (Hussain, *et al.*, 2016, Tan, LB., 2018). Stres oksidatif juga terjadi akibat menurunnya jumlah oksigen dan

nutrisi, sehingga mengakibatkan *Reperfusion Injury*, yang dapat memicu terjadinya kerusakan jaringan. Kondisi tersebut menyebabkan tubuh memerlukan suatu asupan yaitu antioksidan yang mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas atau ROS tersebut sehingga reaksi-reaksi lanjutan yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif dapat berhenti, kerusakan sel dapat dihindari, dan proses penyakit dapat dihentikan (Li, *et al.*, 2016, Parwata., 2016).

### **G. Stres Oksidatif pada Tuberkulosis**

Proses inflamasi pada TB paru menginduksi pembentukan ROS sehingga terjadi stres oksidatif. Peningkatan ROS dapat terjadi karena kadar antioksidan dalam tubuh yang menurun. Kondisi ini menyebabkan kebutuhan antioksidan dalam tubuh meningkat untuk menangkal atau menetralkan ROS tersebut. Stres oksidatif ini, lebih cenderung terjadi pada laki-laki, dikarenakan kebiasaan merokok dan minum alkohol, dan memiliki aktivitas yang lebih banyak diluar rumah dan memiliki risiko terpapar infeksi serta kontak dengan penderita TB paru lainnya, sehingga terjadi penularan TB. Kondisi tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan, yang berdampak terhadap menurunnya sistem kekebalan tubuh sehingga mudah terkena TB paru. Selain itu, peningkatan ROS dan stres oksidatif pada penderita *post* TB paru juga terjadi karena riwayat inflamasi dan penggunaan OAT (Altika, S, dan Rahayu, SR., 2017, Syakur, R, *et al.*, 2019).

Risiko stres oksidatif pada paru lebih tinggi dibandingkan organ lain. Hal ini dikarenakan dalam kondisi fisiologis paru terpapar sekitar 10.000-15.000 liter udara setiap hari yang mengandung banyak senyawa oksidatif eksogen seperti polutan, asap tembakau, dan alergen. Kondisi tersebut dapat menyebabkan terjadinya inflamasi yang memproduksi atau menghasilkan ROS (Shastri, *et al.*, 2018).

Stres oksidatif pada TB paru, dapat terjadi karena :

1. Paparan atau alergen

Paparan atau alergen, seperti asap rokok dan polusi udara memegang andil yang besar terhadap terjadinya disfungsi paru.

2. Malabsorpsi gizi dan nutrisi

Status gizi dapat memberikan pengaruh terhadap stres oksidatif dan status

antioksidan. Status gizi buruk atau kekurangan gizi (malnutrisi) menjadi salah satu faktor risiko terkena TB paru, sehingga sangat rentan terjadi stres oksidatif. Kekurangan gizi juga mengakibatkan menurunnya jumlah oksigen dan nutrisi dalam tubuh sehingga memicu terjadinya kerusakan jaringan. Demikian juga pada obesitas, lemak atau lipid meningkatkan radikal bebas yang dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif.

3. Sistem Imunologis yang rendah

Kekebalan tubuh yang rendah menjadi faktor risiko untuk mengalami infeksi dan inflamasi akibat paparan alergen atau patogen, sehingga sangat rentan terhadap terjadi stres oksidatif.

(Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017, Rachow *et al*, 2019).

Stres oksidatif yang terjadi pada penderita *post* TB paru, menyebabkan peningkatan sitokin TNF- $\alpha$  yang menekan pusat lapar di hipotalamus sehingga menurunkan nafsu makan (Zakiyah, *et al* 2014). Akibat kondisi tersebut, penderita *post* TB paru memiliki berat badan kurang atau berat badan dibawah normal (*underweight*). Status gizi pada penderita *post* TB paru dapat dinilai dari Indeks Masa Tubuh (IMT). Beberapa penderita yang baru sembuh dari TB paru memiliki IMT *underweight* karena memiliki berat badan kurang atau berat badan dibawah normal, yang disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya intake yang kurang, sehingga penderita tersebut memiliki sistem kekebalan tubuh yang rendah. Intake yang kurang menjadi salah satu penyebab terjadinya stres oksidatif pada penderita *post* TB paru. Namun, seiring dengan lamanya proses penyembuhan TB paru, kebutuhan gizi atau nutrisi sudah mulai terpenuhi dengan baik, adanya peningkatan berat badan sehingga penderita *post* TB paru dapat memiliki IMT normal (*normoweight*) dan dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Nasution, *et al*, 2018).

Selain itu, stres oksidatif yang terjadi dapat menyebabkan proses *aging* pada paru berupa disfungsi paru persisten, sedang, dan berat,

dengan gangguan pernapasan jangka panjang, yang ditandai dengan menurunnya fungsi paru akibat kerusakan jaringan dan membran sel pada paru (fibrosis paru), sehingga penderita *post* TB paru memiliki *sequele* seumur hidup yang dapat menurunkan kualitas hidup. Akibat kondisi tersebut, tubuh memerlukan antioksidan untuk menangkal dan menetralkan radikal bebas atau ROS, sehingga reaksi lanjutan stres oksidatif dapat berhenti dan kerusakan sel dapat dihindari (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017, Rachow, *et al.*, 2019).

#### **H. Pengaruh *Aging* terhadap Perubahan Sistem Imun Tubuh pada *Post* Tuberkulosis**

Sistem imunitas pada manusia dibentuk sejak awal kehidupan. Sistem imunitas akan terus berkembang seiring dengan penambahan usia seseorang. Sistem imunitas tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA; mencegah infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lain; serta menghasilkan antibodi (sejenis protein yang disebut imunoglobulin) untuk memerangi serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh (Unawekla V J, *et al.*, 2018, Carr and Maggini, 2021).

Sistem imun mencakup dua bagian yaitu sistem imun bawaan (*innate immune system*) dan sistem imun didapat (*adaptive immune system*). Sistem imun bawaan merupakan mekanisme pertahanan tahap pertama dalam melawan patogen yang masuk ke dalam tubuh, sedangkan

sistem imun adaptif berperan sebagai pertahanan tubuh tahap kedua (Wasilyastuti, W., *et al* 2020)

- **Sistem Imun Bawaan (*Innate Immune System*)**

Sistem imun ini disebut juga sistem imun non-spesifik. Sistem imun bawaan merupakan sistem imun yang ada sejak lahir. Sistem imun bawaan dapat mendeteksi adanya patogen yang masuk ke dalam tubuh. Sistem imun bawaan bersifat tidak spesifik terhadap patogen tertentu, sehingga jika ada patogen yang masuk dalam tubuh, sistem imun ini akan menghancurkan sebagai respon cepat dalam mencegah penyakit. Makrofag, monosit, neutrophil dan dendritik merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun bawaan. Sel-sel ini disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC), yang berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sistem imun adaptif, terutama pada sel T (Wasilyastuti, W., *et al* 2020).

- **Sistem Imun Didapat (*Adaptive Immune System*)**

Sistem imun ini disebut juga sistem imun non-spesifik. Jika sistem imun bawaan tidak mampu mengatasi patogen, maka tubuh akan mengaktivasi sistem imun adaptif untuk melawan patogen atau antigen tersebut. Sistem imun ini bersifat spesifik yang melibatkan mekanisme pengenalan spesifik terhadap patogen yang masuk ke dalam tubuh. Jika ada patogen yang pertama kali masuk ke dalam tubuh, maka sistem imun ini akan mengenali patogen tersebut dan

terjadi respon imun. Patogen yang sama, bila terpajan ulang dalam tubuh, akan dikenal lebih cepat dan dihancurkan. Tidak seperti imunitas bawaan, sistem imun adaptif ini memiliki respon yang lambat, tapi memiliki sistem pertahanan tubuh yang lebih baik terhadap patogen yang dapat membahayakan tubuh. Pemusnahan patogen ini dilakukan dengan cara aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi bermacam-macam sel limfosit melalui AMI (*Antibody Mediated Immune Respon*) atau *Cell Mediated Immunity* (CMI). Sistem imun adaptif terdiri atas :

1. Sistem imun humoral

Limfosit B atau sel B berperan dalam sistem imun humoral yang akan menghasilkan antibodi untuk pertahanan terhadap patogen seperti virus atau bakteri.

2. Sistem imun seluler.

Limfosit T atau sel T berperan dalam sistem imun seluler. Sel T diproduksi oleh kelenjar thymus (Wasilyastuti, W., *et al* 2020).

Proses penuaan (*aging*) dikaitkan dengan sejumlah besar perubahan fungsi imunitas tubuh, terutama penurunan *Cell Mediated Immunity* (CMI) atau imunitas yang diperantarai sel. Fungsi sistem imun tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai bertambahnya umur. Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan terhadap kemampuan imunitas, produksi immunoglobulin, dan kecepatan respon imun dalam melawan penyakit, sehingga meningkatkan resiko terserang penyakit seperti infeksi,



kanker, jantung koroner, kelainan autoimun atau penyakit kronik lainnya. (Prahasanti K, 2019).

Kelenjar thymus merupakan organ tempat diferensiasi dan maturasi sel T. Salah satu perubahan besar yang terjadi seiring pertambahan usia adalah proses *thymic involution*, yaitu berkurangnya volume jaringan timus, sehingga menyebabkan jumlah sel T menurun. Limfosit dihasilkan oleh kelenjar limfe yang penting bagi tubuh untuk menghasilkan antibodi dalam melawan infeksi. Limfosit adalah salah satu jenis dari leukosit yang berfungsi sebagai sistem imun. Terdapat dua jenis limfosit yaitu sel limfosit T (sel T) dan sel limfosit B (sel B). Sel T yang mempunyai proporsi lebih banyak dalam tubuh dan berperan penting untuk membunuh bakteri dan membantu sel lain dalam sistem imun. Limfosit mempunyai dua fungsi utama yaitu sebagai pembunuh dan pengenal antigen yang masuk ke dalam tubuh. Salah satu komponen utama sistem kekebalan tubuh adalah sel T yang merupakan suatu bentuk sel darah putih (limfosit) yang berperan mencari jenis patogen penyakit, lalu merusaknya. (Unawekla V J, et al, 2018).

Dalam tubuh, terdapat banyak jumlah sel T. Namun, seiring bertambahnya usia, respon imun bereaksi lebih lambat dikarenakan jumlah sel T yang berkurang, banyak sel T kehilangan fungsi dan kemampuannya dalam melawan penyakit. Bahkan proses *aging* juga menyebabkan tubuh kehilangan kemampuan untuk membedakan benda asing yang masuk ke dalam tubuh atau memang benda itu bagian dari

dalam tubuhnya sendiri (*autobody immune*). Hal ini memberi dampak bagi tubuh untuk menghasilkan autoantibodi yaitu antibodi yang melawan antigennya sendiri yang akan mengarah pada penyakit autoimmune. Hilangnya efektivitas sistem imun, dapat disebabkan oleh perubahan kompartemen sel T yang terjadi sebagai hasil involusi thymus untuk menghasilkan interleukin-10 (IL-10). Pertambahan usia, juga menyebabkan kapasitas sel T untuk menghasilkan IL-2 menurun untuk melawan antigen. Jika produksi IL-2 sedikit atau sel T tidak dapat berespon dengan IL-2, maka fungsi sel T rusak. Respon sel T *helper* diatur oleh sitokin, yang dibedakan atas 2 jenis yaitu T helper-1 (Th-1) dan T helper-2 (Th-2). Respon antibodi biasanya diperoleh dari Th-2 sitokin. Sehingga perubahan produksi sitokin akan merubah imunitas *Cell Mediated Immunity* (CMI) (Prahasanti K, 2019).

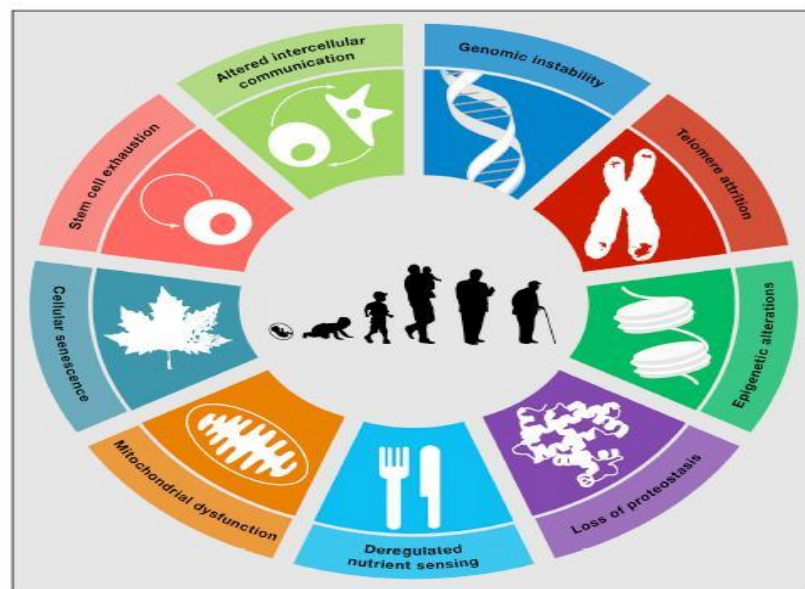
Pada TB paru, *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang paru-paru, akan menginduksi terjadinya suatu respon imun. Namun, belum dapat dipastikan respon imun pada tubuh mampu atau tidak melawan dan membunuh bakteri tersebut. Respon imun pertama yang mengetahui adanya *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk kedalam tubuh adalah sistem imun bawaan seperti monosit dan makrofag. Setelah itu barulah sistem imun adaptif yang akan bekerja (Silitonga, MAY dan Kurniati, I., 2019). Infeksi TB paru, paling utama dikontrol oleh makrofag yang diinduksi terlebih dahulu oleh sitokin tipe Th-1. Ketika bakteri masuk kedalam makrofag, maka akan terjadi proses fagositosis. Bahkan

*Mycobacterium tuberculosis* dapat hidup dan bermultiplikasi di dalam makrofag. Selain makrofag, sel dendritik juga dapat bertindak sebagai penyaji antigen dan dapat mengaktifasi sel T dengan antigen spesifik terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Respon imun lain seperti interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan *tumour necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) juga berperan terhadap proses aktivasi makrofag dan induksi *nitric oxide synthetase* (iNOS). Produksi iNOS tersebut dapat membunuh *Mycobacterium tuberculosis*. Sedangkan untuk respon imun adaptif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* lebih lambat dibandingkan dengan respon imun adaptif terhadap penyebab infeksi lainnya. Hal ini menyebabkan populasi bakteri ini pada paru-paru meningkat. Respon imun tubuh terhadap TB paru lebih bergantung dan lebih efektif terhadap limfosit T *cluster of differentiation 4* (CD4). Respon imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis* tidak muncul pada jaringan paru meskipun paru merupakan pusat infeksi awal. Respon imun adaptif ini pertama muncul pada nodus limfatikus dan kemudian ke paru. Kondisi inilah yang menyebabkan populasi *Mycobacterium tuberculosis* meluas di paru (Silitonga, MAY dan Kurniati, I., 2019).

### **I. Penuaan (*Aging*) pada *Post Tuberkulosis***

Penuaan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif, yang menyebabkan gangguan fungsi dan peningkatan kerentanan terhadap kematian. Kerusakan ini adalah faktor utama risiko untuk patologi penyakit. Penuaan pada setiap orang berbeda-beda, yang

dipengaruhi beberapa faktor antara lain ketidakstabilan genom, gesekan telomer, perubahan epigenetik, kehilangan proteostasis, penginderaan nutrisi yang tidak terderegulasi, disfungsi mitokondria, penuaan sel, kelelahan sel punca (*stem cell*), dan komunikasi antar sel yang berubah (Aunan, J,R., *et al* 2016, Marques, A,R., *et al* 2018).



**Gambar 6.** Tanda-tanda Penuaan (Aunan, J,R., *et al* 2016).

## 1. Ketidakstabilan Genom

Ketidakstabilan genom merupakan akumulasi kerusakan genetik. Integritas dan stabilitas DNA dipengaruhi oleh sumber eksogen, serta ancaman dan sumber endogen seperti kesalahan replikasi DNA dan ROS. Kerusakan genetik berupa mutasi titik, translokasi, pemendekan telomer, dan gangguan gen yang disebabkan oleh integrasi virus. Untuk meminimalkan kerusakan ini, pada DNA terdapat mekanisme perbaikan, seperti memperbaiki kerusakan yang

ditimbulkan ke DNA inti, menjaga panjang dan fungsi telomer, dan menjaga integritas DNA mitokondria (mtDNA).

## **2. Gesekan Telomer**

Akumulasi kerusakan DNA mempengaruhi genom atau kromosom, seperti telomer yang sangat rentan terhadap kerusakan. Pada ujung setiap kromosom, terdapat sekuen pendek DNA yang dikenal sebagai telomer. Pada setiap pembelahan sel, telomer menjadi pendek. Pemendekan telomer secara progresif, menyebabkan terjadinya proses penuaan sel. Panjang telomer pada setiap pembelahan akan diperbaiki oleh enzim *telomerase*. Panjang telomer akan berkurang seiring bertambahnya umur. Oleh karena itu, kerusakan DNA pada telomer dapat menyebabkan kerusakan DNA yang mengarah pada efek seluler yaitu penuaan atau apoptosis.

## **3. Perubahan Epigenetik**

Epigenetik adalah segala sesuatu yang mempengaruhi perubahan fenotip/ekspresi gen melalui mekanisme perubahan pada sekuens DNA. Fenomena epigenetik antara lain metilasi DNA, modifikasi histone, dan RNAi (post-transkripsi alterasi gen). Tubuh banyak mengandung gugus cytosin (C) dan guanin (G). Metilasi terjadi pada proses transkripsi, yaitu dengan penambahan gugus metil. Metilasi terjadi pada daerah yang banyak mengandung gugus cytosine-

guanin (CG). Daerah yang tidak mengalami metilasi, dikenali sebagai DNA asing, dihancurkan sebagai proses pertahanan diri. Metilasi ini terjadi pada gugus cytosin.

Modifikasi histone adalah protein histone yang membantu DNA untuk melilit sebanyak dua kali. Modifikasi histone terjadi pada proses transkripsi, yang hanya mempengaruhi modifikasi ikatan histone, dan tidak mempengaruhi gugus metil.

RNAi atau RNA Interfering yaitu RNA yang mengganggu RNA messenger. Proses ini terjadi pada tahapan translasi, pada saat mRNA sudah selesai ditranskripsikan atau dihasilkan. Pada proses ini ada nukleotida yang menempel sempurna akan dipotong dan tidak terjadi proses translasi protein (dibungkam); dan nukleotida yang hanya menempel sebagian atau tidak dapat menempel dengan sempurna karena disebabkan oleh adanya protein yang tidak komplementer, sehingga mRNA ini tidak akan dapat dibaca oleh ribosom karena merupakan *double stranded*, yang menyebabkan protein tidak dapat masuk, sehingga tidak terjadi sintesis protein.

#### **4. Kehilangan Proteostasis**

Proteostasis melibatkan mekanisme stabilisasi lipatan protein, kelompok *heatshock-protein* dan mekanisme degradasi protein oleh proteasome atau lisosom. Perubahan dan akumulasi protein yang gagal melipat merupakan faktor dalam proses penuaan. Pada beberapa penyakit terdapat hubungan peningkatan agregasi protein dengan usia,

sehingga sel kehilangan kemampuan menghilangkan protein yang gagal melipat dan membentuk agregat dari waktu ke waktu.

## 5. Penginderaan Nutrisi yang Dideregulasi

Tubuh memiliki GH (*Growth Hormone*) dan IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*). IGF-1 diproduksi sebagai respon dari GH. Proses signaling dari IGF sama dengan signaling pada insulin yaitu IGF akan menginformasikan pada sel mengenai keberadaan glukosa. Karena persamaan itu proses signaling ini dikenal sebagai IIS (*Insulin and IGF-1 Signalling*), yang merupakan salah satu proses penuaan dari sel.

## 6. Disfungsi Mitokondria

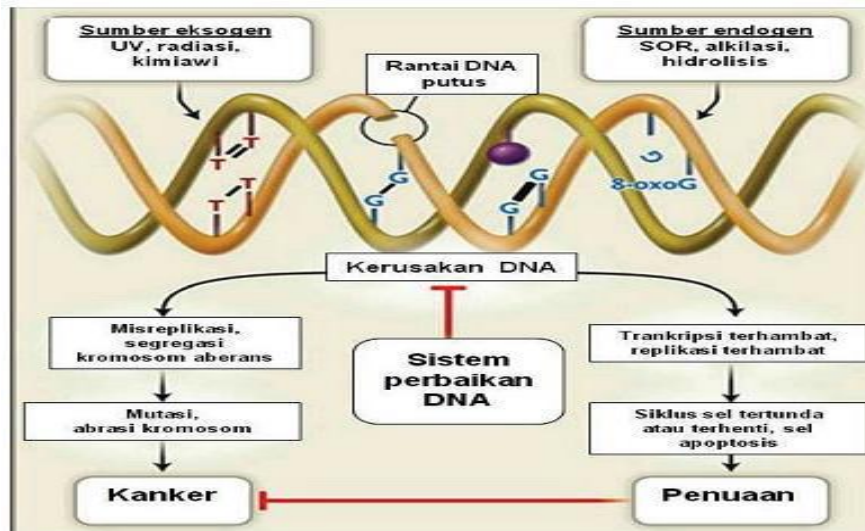
Teori penuaan mitokondria sel menjelaskan bahwa disfungsi progresif mitokondria yang terjadi bersamaan dengan penuaan sel dapat meningkatkan produksi ROS, mengakibatkan kehancuran mitokondria dan kerusakan sel. Konsentrasi ROS meningkat seiring dengan tingkat stres pada sel. Disfungsi mitokondria menyebabkan defisiensi mitokondria yang mempengaruhi signaling apoptosis dengan meningkatkan kecenderungan mitokondria untuk menjadi *permeable* sebagai respon dari stres dan memicu reaksi inflamasi dengan mengaktivasi ROS dan inflamosome, sehingga memberikan dampak besar bagi komunikasi antar sel dengan mempengaruhi retikulum endoplasma (RE) dan membran luar mitokondria.

## 7. Penuaan Seluler

Penuaan seluler atau *senescence* selular diartikan sebagai

penghambatan yang stabil pada siklus sel, dan sebagai penanda dari kerusakan DNA. Jumlah *senescence* selular meningkat seiring penuaan sel. Sel terus-menerus mengalami stres dan kerusakan dari sumber eksogen dan endogen. Sel bisa memperbaiki diri secara penuh, membelah, sel berhenti membelah atau sel mengalami apoptosis. Pada keadaan normal sel akan terus-menerus membelah sampai mencapai batas untuk kemampuan membelah. Hilangnya kemampuan replikasi secara keseluruhan dan ireversibel yang terjadi pada sel somatik didefinisikan sebagai *senescence* selular (sel yang tua). Sel yang mengalami penuaan mempunyai bentuk sel yang ireguler, volume sel yang lebih besar, jumlah lisosom yang lebih banyak, mitokondria yang abnormal serta abrasi inti sel yang multipel. *Senescence* selular merugikan karena mengganggu fungsi dan regenerasi jaringan. Mekanisme molekular berkaitan dengan *senescence* selular seperti akumulasi kerusakan DNA, gangguan perbaikan DNA, modifikasi epigenetik DNA, peningkatan produksi radikal bebas, peningkatan kerusakan protein dan pemendekan telomer. *Senescence* selular tidak hanya terjadi setelah batas pembelahan selesai, namun dapat ditimbulkan juga oleh stres eksternal seperti stres oksidatif.





**Gambar 7.** Sumber penyebab kerusakan DNA dan akibat yang ditimbulkan

## 8. Kelelahan Sel Induk (*Stem Cell*)

*Stem cell* memiliki peran penting dalam proses penuaan. Kelelahan *stem cell* dan penurunan aktivitas regenerasi *stem cell* merupakan ciri umum penuaan. Berkurangnya hematopoiesis seiring bertambahnya usia akan menyebabkan berkurangnya produksi sel imun adaptif (*immunosenescence*). Pemendekan telomer juga berkontribusi dalam berkurangnya aktivitas *stem cell* ketika terjadi penuaan di banyak jaringan.

## 9. Komunikasi Antarsel yang Berubah

Penuaan mempengaruhi beberapa perubahan pada mekanisme komunikasi intraseluler. Seiring dengan pertambahan usia. Inflamasi juga memainkan peran dalam perubahan komunikasi interselular (*inflammaging*). Inflamasi disebabkan oleh akumulasi kerusakan jaringan,

disfungsi sistem imun terhadap pengenalan patogen, peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi oleh sel-sel tua, respon autofagi yang berubah, dan peningkatan aktivasi transkripsi NF- $\kappa$ B.

(Aunan, J,R., *et al* 2016, Marques, A,R., *et al* 2018)

#### **J. Lama *Post* Tuberkulosis terhadap Kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG)**

Tuberkulosis paru dapat sembuh dengan *sequele* yang menyebabkan penurunan fungsi paru jangka panjang akibat dari kerusakan paru atau fibrosis paru, yang dapat mempengaruhi kualitas atau harapan hidup penderita (Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017, Rachow, *et al.*, 2019). Penurunan fungsi paru merupakan kelainan terbanyak pada penderita *post* TB paru yang didapatkan setelah pengobatan OAT selesai. Pada penderita *post* TB paru, penurunan fungsi paru dapat disertai luluh paru karena kerusakan paru yang lama, sehingga menyebabkan kelainan anatomi paru (Kim, SJ,. *et al* 2015 and Ko, Y, *et al* 2015, Nasution, R, *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Nasution dkk, terhadap pasien *post* TB paru di RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RS Paru Lubuk Alung pada tahun 2017, menemukan bahwa derajat keparahan penurunan fungsi paru dipengaruhi oleh hasil BTA sputum yang positif, luasnya kerusakan paru yang terjadi, dan lamanya sakit (Singh, B., *et al* 2015, Nasution, R, *et al.*, 2018). Di Naso FC dkk pada tahun 2011, menemukan bahwa perbaikan fungsi paru pada penderita *post* TB paru sangat dipengaruhi oleh durasi

waktu penyelesaian pengobatan, dan lama atau tidaknya penderita sembuh. Fungsi paru akan semakin membaik, seiring dengan lamanya pengobatan selesai. Penilaian jangka panjang terhadap penderita *post TB* paru sangat penting guna mengantisipasi atau mencegah penurunan fungsi paru, terutama dalam meningkatkan kualitas hidup penderita (Nasution, R, *et al.*, 2018, Rachow, *et al.*, 2019).

#### **K. Marker Kerusakan Oksidatif 8-Hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG)**

Asam nukleat, khususnya DNA merupakan bahan genetik dasar. Kerusakan DNA paling sering terjadi pada guanin. Guanin merupakan salah satu basa penyusun DNA. Guanin dalam pilin ganda berikatan dengan cytosin yang dinamakan guanosin. Guanin adalah target radikal bebas yang sangat rentan terhadap oksidasi, karena memiliki potensial redoks (reaksi reduksi/oksidasi) yang rendah (Parwata., 2016, Singh, *et al.*, 2019). Guanin dalam pilin DNA berikatan dengan cytosine sehingga disebut guanosin. Seiring bertambahnya usia, fungsi perbaikan pada DNA menjadi kurang efisien sehingga kerusakan DNA cenderung meningkat (Fenga, *et al.*, 2017).

Stres oksidatif yang terjadi dapat dievaluasi dengan menggunakan marker (penanda) kerusakan oksidatif, seperti :

1. *Malondialdehid* (MDA) (Cui, *et al.*, 2018, Khoubnasabjafari, *et al.*, 2015)

- MDA sebagai marker stres oksidatif

- MDA merupakan produk dari peroksidasi lipid, yang digunakan untuk

menilai oksidasi lipid

- MDA merupakan metode yang murah dan mudah didapat, dibanding produk peroksidasi lipid lainnya..

- MDA bersifat stabil dan akurat.

- Kelemahan MDA yaitu :

a. Tidak spesifik untuk penyakit tertentu, sebab MDA dapat menginduksi beberapa penyakit sistemik dan kronis.

b. MDA tidak dapat memberikan data analitik yang valid untuk sampel

biologis karena reaktivitas tinggi dan kemungkinan berbagai reaksi silang dengan biokimia yang ada.

c. Stabilitas MDA yang rendah dalam sampel biologis karena kecenderungannya yang tinggi untuk bereaksi dengan protein, asam

amino, dan lain-lain.

d. Reprodusibilitas hasil analitik yang buruk.

2. *F2-Isoprostan* (F2-IsoPs) (Erve, *et al.*, 2017, Milne, *et al.*, 2015).

- *F2-Isoprostan* sebagai marker kerusakan oksidatif.

- *F2-Isoprostan* merupakan produk peroksidasi lipid untuk oksidasi lipid,

yang dapat diukur secara kuantitatif.

- *F2-Isoprostan* merupakan metode yang murah dan memberikan hasil

yang akurat.

- Kelemahan *F2-Isoprostan* :

- a. *F2-Isoprostan* kadarnya rendah dalam cairan biologis.
- b. Memiliki banyak isomer sehingga perlu diekstraksi sebelum dilakukan pengukuran.
- c. *F2-isoprostan* memerlukan evaluasi dan metode analisis komprehensif.

### 3. *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) (Fenga, *et al.*, 2017)

- 8-OHdG merupakan marker yang cocok untuk menilai kerusakan oksidatif DNA endogen.
- 8-OHdG merupakan modifikasi basa DNA yang diinduksi ROS

karena

serangan radikal hidroksil pada guanin.

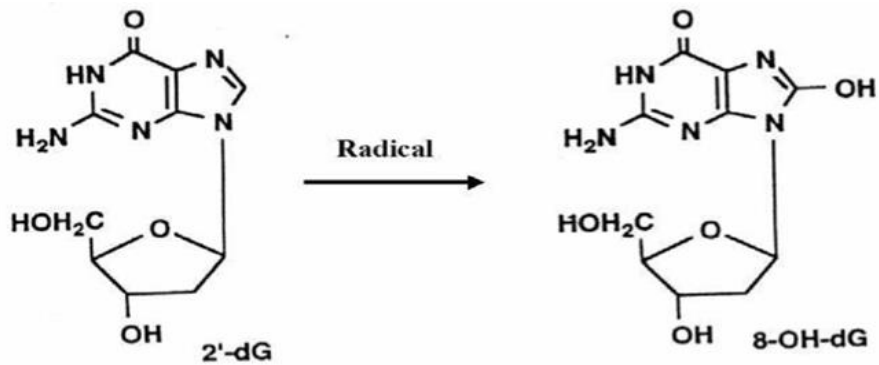
- 8-OHdG merupakan metode yang murah dan mudah terdeteksi.
- Tingkat urin 8-OHdG mewakili salah satu lesi DNA yang paling banyak dipelajari.
- 8-OHdG bersifat *non-invasif*.

8-OHdG yang paling banyak digunakan dalam studi klinis. 8-OHdG relatif mudah dibentuk karena diekskresikan dalam urin (Guo, *et al.*, 2017). Urin dianggap sebagai bahan biologis yang ideal untuk melihat

stres oksidatif karena dapat dilakukan secara *non-invasive* (Indraprasta, et al, 2016). 8-OHdG yang ditemukan dalam urin berasal dari dua mekanisme yang berbeda, yaitu mekanisme perbaikan DNA dan pergantian DNA yang rusak secara oksidatif (Tranfo, et al., 2019), sehingga 8-OHdG menjadi salah satu marker yang menunjukkan terjadinya kerusakan oksidatif DNA akibat radikal bebas yang berlebihan. Peningkatan kadar 8-OHdG berhubungan dengan kelainan patologi atau penyakit TB pada penderita *post TB* paru (Fenga, et al., 2017, Parwata., 2016).

Guanosin yang teroksidasi akan menjadi *8-Hydroxy-Deoxy-Guanosine* atau disebut juga *8-Hydroxy-2-Deoxy-Guanosine* (8-OHdG). Deoksiguanosin (dG) merupakan salah satu basa penyusun DNA. Bila terjadi reaksi oksidasi, maka radikal hidroksil (OH●) yang terbentuk dapat menyerang posisi carbon-8 (C-8) basa guanin pada DNA sehingga membentuk *DNA adduct* atau radikal *adduct* C8-OH yang akan menjadi *8-hidroksi-2'-deoksiguanosin* (8-OHdG) (Guo, et al., 2017, Parwata., 2016).

Mekanisme perbaikan DNA yang rusak melalui mekanisme *Base Excision Repair* (BER) yaitu dengan mengekskresikan DNA rusak yang terpotong. DNA yang rusak akan mengeluarkan 8-OHdG ke dalam darah oleh aksi dari perbaikan enzim DNA glikosilase, yang kemudian diekskresikan dalam urin (Fenga, et al., 2017, Parwata., 2016).



**Gambar 8.** Reaksi guanosin hidroksilasi menjadi 8-OHdG akibat adanya ROS (Parwata., 2016).

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar 8-OHdG, yaitu diantaranya jenis kelamin, umur, latihan fisik, alkohol, rokok, berat badan, dan nutrisi. Laki-laki memiliki kadar 8-OHdG yang lebih tinggi daripada perempuan. Ekskresi 8-OHdG laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan karena tingkat metabolik basal laki-laki lebih tinggi daripada perempuan, sehingga menghasilkan radikal bebas yang lebih banyak dan kerusakan oksidatif DNA yang ditimbulkan juga lebih besar (Fenga, *et al.*, 2017).

#### L. Manifestasi Klinik

Penurunan fungsi paru jangka panjang pada TB paru disebabkan oleh kerusakan paru atau fibrosis paru yang dapat mempengaruhi kualitas atau harapan hidup penderita. Beberapa penderita *post* TB paru dapat memiliki disfungsi paru persisten atau fungsi paru-paru yang rendah, akibat kerusakan paru atau fibrosis paru. Kondisi tersebut menyebabkan gangguan obstruksi pada paru. Batuk kronik dengan banyak sputum,

sesak napas serta mengi merupakan gangguan obstruksi paling sering terjadi pada penderita *post* TB paru (Singh, B., *et al* 2015 and Nasution, R, *et al.*, 2018), dengan hasil BTA negatif (-)/TCM (-).TB juga dapat menyebabkan tuberkulosis spinal (*Pott's disease*) berupa deformitas tulang belakang dan defek tulang lainnya, scrofula atau limfadenitis ditandai dengan pembengkakan kelenjar getah bening di leher, dan bahkan pada sistem saraf (misalnya meningitis TB) dan organ lain (Ravimohan, *et al.*, 2018).

Disfungsi paru pada penderita *post* TB paru, dapat dinilai dari riwayat eksaserbasi berdasarkan gejala klinik dan lama penyembuhan. Beberapa faktor yang dapat menimbulkan risiko terjadinya eksaserbasi pada paru, yaitu antara lain polusi udara, infeksi saluran napas berulang, status gizi dan stres oksidatif. Infeksi berulang dapat menyebabkan kolonisasi bakteri dan juga mengakibatkan inflamasi pada saluran pernapasan, sehingga mempermudah terjadinya eksaserbasi. Gejala eksaserbasi pada *post* TB paru dapat mengarah pada *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) atau Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK). Gejala eksaserbasi yang paling sering terjadi pada pada penderita *post* TB paru adalah sesak napas. Sesak napas juga biasanya menjadi keluhan utama pada penderita *post* TB paru yang menderita PPOK, karena terganggunya aktivitas fisik akibat gejala ini. Penderita biasanya mendefinisikan sesak napas sebagai peningkatan usaha untuk bernapas, rasa berat saat bernapas, *gasping* (megap-megap), dan *air hunger* (sulit



bernapas). Sesak napas dapat bersifat kronik dan progresif, biasa disertai dengan batuk. Batuk bisa muncul secara hilang timbul. Bahkan, batuk dapat bersifat kronis yang disertai dahak atau sputum (Wisman, *et al.*, 2015). Penderita *post* TB paru juga mudah mengalami eksaserbasi, dikarenakan penderita memiliki status gizi buruk atau kurang (malnutrisi) yang berdampak terdapat menurunnya kadar antioksidan. Penderita *post* TB paru yang memiliki status gizi buruk atau kurang (malnutrisi), akan memiliki berat badan kurang atau dibawah normal (*underweight*), sehingga penderita memiliki IMT dibawah normal atau IMT *underweight*. Penderita *post* TB paru mudah mengalami eksaserbasi, karena terjadinya stres oksidatif yang menyebabkan peningkatan sitokin TNF-a yang menekan pusat lapar di hipotalamus sehingga menurunkan nafsu makan pada penderita *post* TB paru (Zakiyah, *et al* 2014).

Berdasarkan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), dalam menentukan penilaian gejala risiko eksaserbasi, dapat menggunakan modalitas penilaian dari mMRC (*Modified British Medical Research Council*), CAT (*COPD Assessment Test*) ataupun CCQ (*COPD Control Questionnaire*). Adapun penilaian mMRC (*Modified British Medical Research Council*) dengan skor  $<2$  atau  $\geq 2$  dan CAT (*COPD Assessment Test*) dengan skor  $<10$  atau  $\geq 10$  ataupun CCQ (*COPD Control Questionnaire*) (Wisman, *et al.*, 2015, Agusti, *et al* 2020).

Penilaian gejala dengan menggunakan mMRC dibagi menjadi empat tingkatan, yaitu :

1. mMRC grade 0 : sesak timbul ketika melakukan aktivitas yang olahraga berat.
2. mMRC grade 1 : Sesak ketika berjalan atau mendaki.
3. mMRC grade 2 : Berjalan lebih lambat dari orang seusianya karena sesak atau berhenti sejenak untuk bernapas ketika berjalan.
4. mMRC grade 3 : Berhenti untuk bernapas setelah berjalan sejauh 100 meter atau berjalan selama beberapa menit.
5. mMRC grade 4 : Terlalu sesak untuk keluar dari rumah, atau merasa sesak ketika beraktifitas ringan.

(Wisman, *et al.*, 2015, Agusti, *et al* 2020).

CAT merupakan suatu tes yang digunakan untuk menilai gejala PPOK. Pada tes ini diberikan skala penilaian 0-5 dengan komponen penilaian berupa gejala batuk, terdapat dahak atau tidak, sesak, sesak yang bertambah ketika menaiki tangga, keterbatasan aktifitas fisik, mampu atau tidak meninggalkan rumah, tidur nyenyak di malam hari dan memiliki energi yang cukup. Interpretasi skor CAT adalah bila skor :

1. 5 : Penderita dalam kondisi normal
2. <10 : Ringan. Penderita dapat menjalani aktifitas harian dengan baik,  
namun terkadang kondisi PPOK membuat keterbatasan beberapa aktifitas.

3. 10-20 : Sedang. PPOK mengganggu aktifitas sehari-hari penderita, hampir setiap hari penderita mengeluh batuk berdahak, dan terdapat satu kali serangan dalam setahun.
4. >20 : Berat. PPOK membuat penderita menghentikan beberapa aktifitas harian, sesak akan lebih berkurang ketika penderita berbicara.
5. >30 : Sangat berat. PPOK membuat semua aktifitas harian penderita terhenti.

Uji sensitivitas terhadap CAT, dapat digunakan untuk menilai status respirasi penderita *post* TB dengan skor <10 atau  $\geq$ 10 yang mengalami eksaserbasi berulang dan juga untuk menilai status kesehatan penderita *post* TB paru yang berhubungan dengan kualitas hidup (Wisman, *et al.*, 2015, Agusti, *et al* 2020).

*Combined COPD Assessment* melakukan penilaian efek PPOK terhadap gejala yang dialami dan kejadian eksaserbasi. Penilaian risiko eksaserbasi pada *post* TB paru yang menderita PPOK, dikategorikan berdasarkan jumlah serangan pertahunnya serta riwayat perawatan di rumah sakit akibat serangan tersebut (Wisman, *et al.*, 2015, Agusti, *et al* 2020).

Dari penilaian tersebut, PPOK dapat diklasifikasikan menjadi empat kategori, yaitu :

**1. GOLD A - Risiko Rendah, Gejala Minimal.**

Penderita dengan klasifikasi GOLD 1 dan 2, mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah dirawat di rumah sakit karena serangan eksaserbasi.

Skor CAT <10 atau mMRC grade 0-1.

## **2. GOLD B - Risiko Rendah, Banyak Gejala.**

Penderita dengan klasifikasi GOLD 1 dan 2, mengalami eksaserbasi paling

banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah dirawat di rumah sakit karena serangan eksaserbasi.

Skor CAT  $\geq$ 10 atau mMRC grade  $\geq$ 2.

## **3. GOLD C - Risiko Tinggi, Gejala Minimal.**

Penderita dengan klasifikasi GOLD 3 dan 4, dan/atau mengalami eksaserbasi sebanyak  $\geq$ 2 kali per tahun atau pernah dirawat  $\geq$ 1 kali dirawat

di rumah sakit karena serangan eksaserbasi.

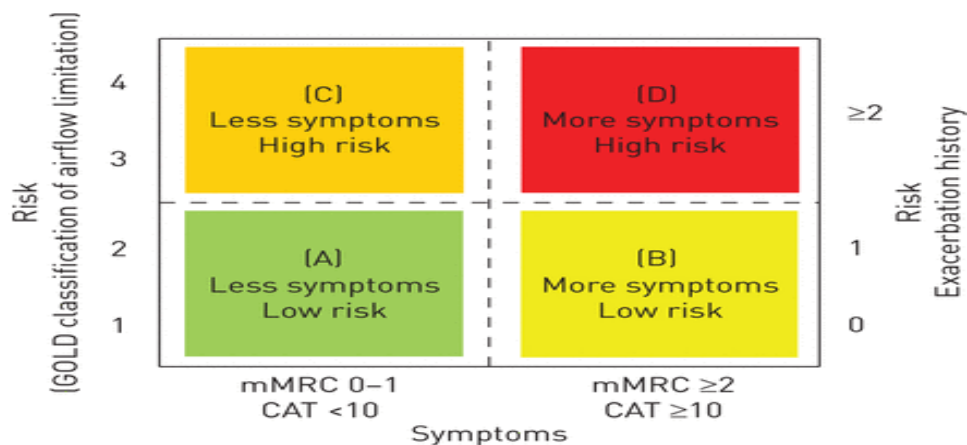
Skor CAT <10 atau mMRC grade 0-1.

## **4. GOLD D - Risiko Tinggi, Banyak Gejala.**

Penderita dengan klasifikasi GOLD 3 dan 4, dan/atau mengalami eksaserbasi sebanyak  $\geq$ 2 kali per tahun atau pernah dirawat  $\geq$ 1 kali dirawat

di rumah sakit karena serangan eksaserbasi.

Skor CAT  $\geq$ 10 atau mMRC grade  $\geq$ 2.



**Gambar 9.** Skor Penilaian Eksaserbasi (*Combined COPD Assessment*)

(Wisman, *et al.*, 2015, Agusti, *et al* 2020)

### M. Antioksidan

Antioksidan memiliki peran yang sangat penting karena dapat menetralkan radikal bebas seperti ROS/RNS, melindungi tubuh dari inflamasi, menghambat kerusakan sel dan menangkalkan stres oksidatif. Antioksidan mempunyai peran yang sangat penting dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Antioksidan menetralkan radikal bebas yaitu dengan cara menambah atau menghilangkan satu elektron, sehingga radikal bebas menjadi stabil dan reaksi radikal tidak terjadi atau berhenti (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Tan, LB., 2018, Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017).

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebabkan peningkatan ROS dan stres oksidatif, yang terjadi karena ketidakseimbangan antara antioksidan dan ROS dalam tubuh. Stres oksidatif yang terjadi dapat menurunkan nafsu makan pada penderita TB

maupun *post* TB paru, yang selanjutnya berdampak terhadap penurunan kadar antioksidan dan sistem kekebalan tubuh. Oleh sebab itu, pada penderita TB paru maupun *post* TB paru, sering ditemukan kadar antioksidan yang rendah (Zakkiyah, *et al*, 2014, Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017).

Antioksidan juga berperan dalam mengatur fungsi sel untuk kekebalan tubuh dan sebagai anti-*mycobacterial* dalam mengendalikan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Pada penderita *post* TB paru, penurunan sistem kekebalan tubuh dan antioksidan juga dikarenakan riwayat OAT jangka panjang (Parwata., 2016, Altika, S., dan Rahayu, SR., 2017). Sehingga, untuk mengkompensasi hal tersebut, pada paru terdapat mekanisme pertahanan antioksidan yang berperan dalam menjaga keseimbangan oksidatif di paru (Shastri, *et al.*, 2018).

Pemberian antioksidan sangat penting untuk penyembuhan TB paru, karena antioksidan dapat menetralkan ROS sehingga stres oksidatif dapat dicegah atau dihentikan (Zakkiyah, *et al*, 2014)

Kadar antioksidan dalam tubuh dapat berkurang karena beberapa faktor, seperti rendahnya asupan makanan, malnutri, malabsorpsi gizi atau metabolisme gizi yang tidak adekuat, infeksi atau inflamasi, dan proses penuaan. Seiring pertambahan usia, efektivitas antioksidan dapat berkurang dikarenakan akumulasi ROS yang bertambah (Altika, S., and Rahayu, SR., 2017, Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Tan, LB., 2018).

Tubuh dapat menghasilkan antioksidan yang disebut antioksidan endogen yang berperan sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk menetralkan radikal bebas yang terbentuk dalam tubuh. Keseimbangan antara ROS dan antioksidan akan terus dipertahankan dalam tubuh. Namun, jika terjadi peningkatan ROS yang berlebihan, menyebabkan ketidakseimbangan antioksidan dan radikal bebas atau ROS, sehingga terjadi stres oksidatif dan menimbulkan keadaan patologis atau penyakit akibat kerusakan seluler pada DNA, lipid, dan protein (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Tan, LB., 2018)

Antioksidan tersebut dapat dibedakan atas :

1. **Antioksidan endogen**, disebut juga antioksidan enzimatis merupakan antioksidan yang diproduksi dalam tubuh, dan berfungsi menangkap dan menghentikan pembentukan radikal bebas.

Terdiri atas :

- a. *Superoksida Dismutase (SOD)*

Enzim ini mengkatalis reaksi reduksi radikal anion superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ) menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan oksigen ( $O_2$ ).

- b. *Glutathione Peroxidase (GSHPx)*

Enzim ini mengkatalis reaksi reduksi  $H_2O_2$  menjadi senyawa organik hidroperoksida (ROOH).

- c. *Catalase (CAT)*

Enzim ini mengkatalis reaksi reduksi senyawa hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) menjadi oksigen ( $O_2$ ) dan air ( $H_2O$ ).

Antioksidan endogen ini harus mendapat tambahan antioksidan dari luar

tubuh yang disebut antioksidan eksogen.

(Ganesan and Xu., 2017, Nimse and Pal., 2015, Parwata., 2016, Tan, LB., 2018, Wilson, W.C., et al 2017).

2. **Antioksidan eksogen**, disebut juga antioksidan *non-enzimatik* merupakan

antioksidan yang diperoleh dari luar seperti yang berasal dari asupan makanan dan minuman yang dikonsumsi tiap hari.

Terdiri atas :

a. **Antioksidan alami** yaitu antioksidan yang berasal dari buah-buahan dan sayur- sayuran.

Contoh :

1. Vitamin A ( $\beta$ -karoten)

- Senyawa yang larut dalam lemak
- Melindungi tubuh dari stres oksidatif.

2. Vitamin C (Asam Askorbat)

- Senyawa yang larut dalam air.
- Menetralkan radikal bebas di dalam dan di luar sel, yang

bertindak

langsung pada *radikal peroxy* ( $OOH$ ).



- Meningkatkan sifat antioksidan vitamin E untuk mengontrol peroksidasi lipid dari membran sel DNA dan melindungi protein yang terlibat dalam mekanisme perbaikan DNA.

### 3. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)

- Meningkatkan SOD
- Menetralkan radikal bebas
- Senyawa yang larut dalam lemak

- Dibagi atas :

- |                |   |              |
|----------------|---|--------------|
| a. Tokoferol   | } | alfa, beta   |
| b. Tokotrienol |   | gamma, delta |

- Melindungi tubuh terhadap stres oksidatif dan kerusakan oksidatif.
- Melindungi membran sel dari peroksidasi lipid oleh anion superoksida.
- Menghambat peningkatan produksi sitokin proinflamasi (IL-6/TNF- $\alpha$ ).

### 4. Karotenoid

- Senyawa larut dalam lemak.
- Terdapat pada buah-buahan berwarna orange dan sayur-sayuran.
- Mengais radikal peroxy yang dihasilkan dalam peroksidasi lipid.

- Terdiri atas : karotin, lycopene, dan xantophyl.

## 5. Polifenol

- Antioksidan yang melimpah pada makanan, seperti pada buah-buahan,

sayur-sayuran, teh, kopi, coklat, kacang-kacangan sereal.

- Manfaat :

- a. Menekan ROS, dengan mengurangi aktifitas enzim katalitik.
- b. Menekan sistem enzim dan pensinyalan pada proses inflamasi (proliferasi sel T, aktivasi limfosit B, produksi sitokin/IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ).
- c. Melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif akibat radikal bebas dan sebagai pertahanan terhadap radiasi UV atau patogen.
- d. Melindungi tubuh dari inflamasi kronis akibat stres oksidatif dan penyakit kronis seperti kanker, diabetes, penuaan, neurogeneratif, dan lain-lain

- Dibagi atas empat yaitu :

### 1. Flavonoid

- Menetralkan ROS, menghambat kerja enzim yang menghasilkan ROS, mencegah peroksidasi lipid, kerusakan DNA, stres oksidatif.
- Terdapat pada buah-buahan, sayur-sayuran, kacang-kacangan,

anggur

merah, dan teh hijau.

- Terdiri atas : Flavon, Flavonol, Flavanon, Isoflavon, Anthocyanidins,

Chalcones, Catechin.

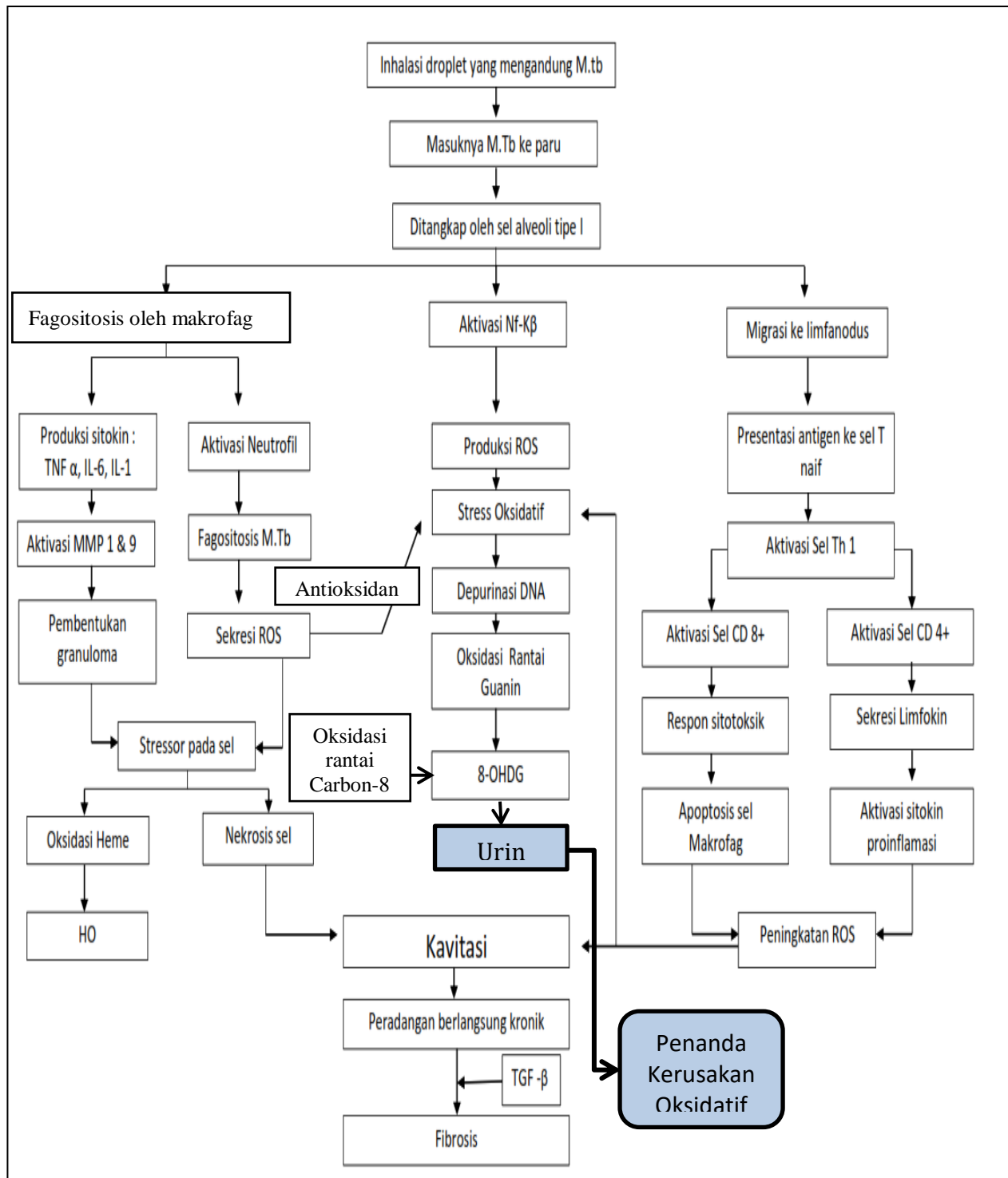
(Ganesan and Xu., 2017, Nimse and Pal., 2015, Parwata., 2016).

b. **Antioksidan sintetis** merupakan antioksidan yang diberi zat aditif yang

berperan sebagai pengawet makanan selama proses produksi, penyimpanan dan pengemasan.

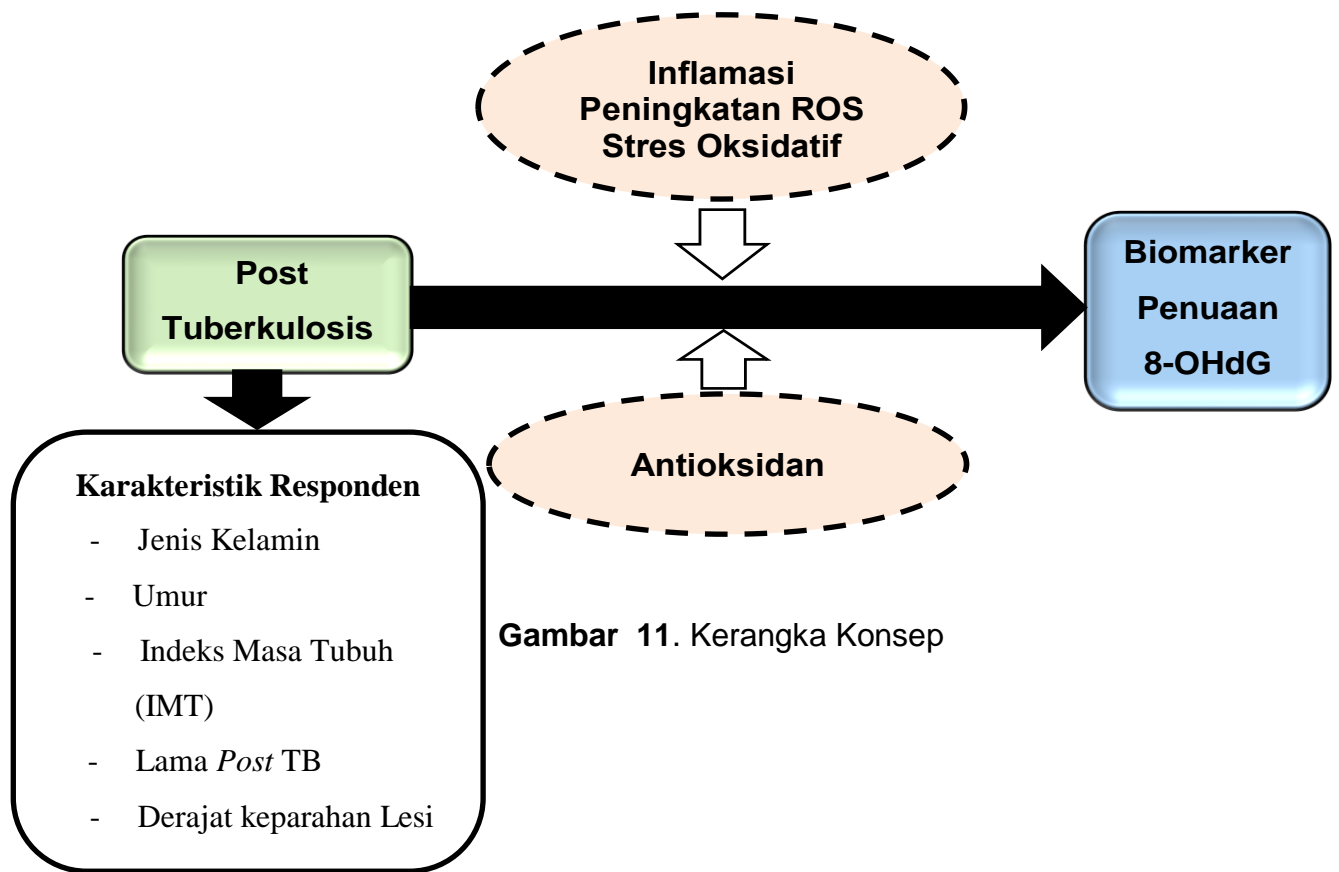
- Manfaat : mencegah kerusakan oksidatif pada makanan, menjaga tingkat nutrisi, rasa, dan tekstur sehingga kualitas tetap terjamin.
- Terdapat pada bahan makanan dan suplemen makanan, misalnya *Butil Hidroksi Anisol (BHA)*, *Butil Hidroksi Toluena (BHT)*, *Propil Galat (PG)* dan *Tert-Butil Hidrosi Quinon (TBHQ)* (Parwata., 2016).

## M. Kerangka Teori



Gambar 10. Kerangka Teori

## N. Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka Konsep

**Keterangan :**



: Variabel Independen



: Variabel Dependen



: Variabel Perancu

**O. Hipotesis**

Kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin lebih tinggi pada dewasa awal dengan *post* tuberkulosis.

## P. Definisi Operasional

**Tabel 1 : Definisi Operasional**

No.	Variabel	Definisi Operasional	Unit	Skala
1.	<i>Post</i> Tuberkulosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subyek yang secara klinis, radiologis dan sputum menunjukkan riwayat tuberkulosis.</li> <li>- Penderita yang telah selesai pengobatan TB paru (tuntas) dan telah dinyatakan sembuh dengan hasil BTA (-)/TCM (-).</li> </ul>		Nominal
2.	Kontrol Sehat	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subyek yang secara klinis, tidak menderita riwayat TB, penyakit sistemik atau somatik.</li> </ul>		Nominal
3.	Lama <i>Post</i> TB	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤6 bulan : lama penyembuhan ≤6 bulan</li> <li>- &gt;6 bulan : lama penyembuhan &gt;6 bulan</li> </ul>		Interval
4.	Derajat Keparahan Lesi Paru	<p>Ringan :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Skor CAT (<i>COPD Assessment Test</i>) &lt;10 atau</li> <li>mMRC (<i>Modified British Medical Research Council</i>)</li> </ul>		Interval

		<p>grade 0-1.</p> <p>Sedang :</p> <p>- Skor CAT (<i>COPD Assessment Test</i>)  <math>\geq 10</math> atau</p> <p>mMRC (<i>Modified British Medical Research Council</i>)  grade <math>\geq 2</math>.</p>		
5.	8-OHdG  Urin	- Produk dari oksidasi guanin yang diekskresikan dalam urin, yang digunakan sebagai marker penanda kerusakan oksidatif DNA.		Interval