

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URINE PADA  
PENDERITA TUBERKULOSIS PARU USIA DEWASA AKHIR**

**URINARY 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) EXPRESSION  
IN LATE ADULT PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS**

**ANDI PUTRI SUCI RAMADHANI**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URINE PADA  
PENDERITA TUBERKULOSIS PARU USIA DEWASA AKHIR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI PUTRI SUCI RAMADHANI**

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**Ekspresi 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) Urine  
Pada Penderita Tuberkulosis Paru usia Dewasa Akhir**

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDI PUTRI SUCI RAMADHANI**

**P062181014**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 11 Februari 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui:

Komisi Penasihat

Ketua

Anggota

Dr.dr.Irfan Idris,M.Kes

Dr.dr.Ika Yustisia,M.Sc

Ketua Program Studi  
Ilmu Biomedik,

Dr.dr.Ika Yustisia, M.Sc

Dekan Fakultas /Sekolah Pascasarjana,

Prof. Dr.Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.



## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Andi Putri Suci Ramadhani

NIM : P062181014

Program Studi : Ilmu Biomedik/Aging and Regenerative Medicine

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Ekspresi 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) Urine Pada Penderita Tuberkulosis Paru usia  
Dewasa Akhir

Adalah karya tulisan 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, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 11 Februari 2021

Yang Menyatakan



Andi Putri Suci Ramadhani

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat Rahmatnya sehingga kami dapat melakukan penelitian ini, ditengah hantaman Pandemi Covid-19. Penelitian kami dengan judul: Ekspresi 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) Urine Pada Penderita Tuberkulosis Paru Usia Dewasa Akhir, telah dilaksanakan dan bersama ini disampaikan laporan hasil penelitian sebagai bahan Sitasi. Laporan penelitian ini kami buat setelah melalui proses panjang, mulai dari penyusunan proposal, seminar proposal, pengumpulan data, seminar hasil, dan Alhamdulillah berkat bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penelitian ini dapat terlaksana secara maksimal sesuai dengan kondisi pandemi covid-19 yang terjadi pada saat ini. Proses pengumpulan data yang sulit dan memakan waktu yang lama, menyebabkan kami tidak dapat menyelesaikan Tesis kami tepat waktu.

Untuk hal tersebut kami mengucapkan penghargaan dan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada: Dr. dr. Irfan Idris M.Kes. selaku Ketua Komisi Penasehat, Dr. dr Ika Yustisia M.Sc. selaku Anggota Komisi penasehat, yang telah membimbing dan memberikan masukan sehingga penelitian dan penyusunan laporan hasil penelitian dapat kami laksanakan.

Juga kami menghaturkan penghargaan dan terima kasih kepada guru-guru kami Prof Dr. dr Nurpudji Astuti Daud MPH Sp.GK.(K), sebagai Penguji, dr Arif Santoso, Sp.P., Ph.D, FAPSR sebagai penguji dan dr. Firdaus Hamid, PhD sebagai penguji. Yang telah memberikan sanggahan dan masukan yang sangat penting untuk penyempurnaan Tesis kami.

Tidak lupa kami mengucapkan banyak terima kasih kepada Kepala Puskesmas Rappokalling dan Petugas TB Puskesmas Rappokalling, serta Kepala Puskesmas Pampang dan petugas TB Puskesmas Pampang, yang telah memberikan bantuan dan dukungan didalam proses pengumpulan data primer penderita TB di Puskesmas. Juga kepada Ibu Handayani yang membantu kami dalam pemeriksaan laboratorium.

Penghormatan kepada kedua orang tua kami yang telah menasehati untuk tetap sabar, kuat, dan ikhlas didalam melaksanakan pendidikan dan penelitian ini.

Tentu saja penelitian dan tesis ini memiliki banyak sekali kelemahan dan semua itu menjadi pembelajaran bagi kami untuk melaksanakan kegiatan akademik yang lebih baik pada masa yang akan datang.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan serta senantiasa memberikan rahmat dan taufiqnya untuk kita semua.

Penulis.

Andi Putri Suci Ramadhani.

## DAFTAR ISI

|   |           |
|---|-----------|
| Halaman judul   | i         |
| Kata Pengantar  | iv        |
| Daftar isi  | vi        |
| Abstrak   | viii      |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN</b>   | <b>1</b>  |
| I.1. Latar Belakang.....  | 1         |
| I.2. Rumusan Masalah .....  | 9         |
| I.3. Tujuan Penelitian .....                                      | 9         |
| I.4. Manfaat Penelitian .....                                     | 10        |
| I.5. Ruang Lingkup Penelitian .....                               | 10        |
| I.6. Organisasi/Sistematika Penelitian.....                       | 11        |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>                                    | <b>13</b> |
| II.1. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) .....                  | 13        |
| II.2. Penuaan (Aging).....  | 16        |
| II.3. Usia Kronologis, Fisiologis, dan Usia Dewasa Akhir.....     | 20        |
| II.4. Tuberkulosis.....   | 21        |
| II.5. Tuberkulosis dan <i>Reactive Oxygen Species (ROS)</i> ..... | 29        |
| II.6. Kerangka Teori .....  | 31        |
| II.7. Kerangka Konsep.....  | 32        |
| II.8. Hipotesis dan Variabel Penelitian.....                      | 33        |
| II.9. Definisi Operasional .....                                  | 34        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b>                                  | <b>37</b> |
| III.1. Rancangan Penelitian .....                                 | 36        |

|                             |  |    |
|-----------------------------|--|----|
| III.2.                      | Informed consent Penelitian .....                | 36 |
| III.3.                      | Proses Pengumpulan data .....                    | 36 |
| III.4.                      | Unit Penelitian .....                            | 38 |
| III.5.                      | Populasi dan sampel Penelitian. ....             | 38 |
| III.6.                      | Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....               | 38 |
| III.7.                      | Besar sampel.....                                | 38 |
| III.8.                      | Instrumen Penelitian dan Prinsip Pengukuran..... | 39 |
| III.9.                      | Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....          | 40 |
| III.10.                     | Alur Penelitian .....                            | 41 |
| III.11.                     | Analisa Data.....                                | 41 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN     |  | 45 |
| BAB V PEMBAHASAN            |  | 49 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN |  | 65 |
| Daftar Pustaka              |  |    |

## ABSTRAK

**ANDI PUTRI SUCI RAMADHANI.** *Ekspresi 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) Urin pada Penderita Tuberkulosis Paru Usia Dewasa Akhir (Dibimbing oleh Irfan Idris dan Ika Yustisia)*

Penuaan merupakan proses terjadinya penurunan fungsi secara progresif dan menyeluruh yang mengakibatkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap pemaparan lingkungan dan meningkatnya risiko penyakit dan kematian, penuaan terjadi akibat akumulasi kerusakan pada berbagai sistem seluler. 8-OHdG adalah produk biokimia dari kerusakan DNA, yang disebabkan oleh ketidak seimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam sel manusia. ekspresi 8-OHdG digunakan untuk mengukur efek kerusakan oksidatif pada DNA, biomarker stress oksidatif pada penuaan dan degenerasi dari berbagai infeksi. Saat tubuh terinfeksi MTB, terjadi peningkatan ROS dan RNI di paru-paru dan dapat menimbulkan cedera jaringan, peradangan serta peningkatan 8-OHdG.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi 8-OHdG pada penderita TB usia dewasa akhir. Metode penelitian adalah observasional, sampel urin spot penderita TB dikumpulkan di Puskesmas, kemudian dianalisis menggunakan elisa untuk melihat ekspresi 8-OHdG,

Diperoleh perbedaan ekspresi mean 8-OHdG pada variabel lama sakit, untuk lama sakit kurang dari satu tahun (mean=1,18 ng/mL), dan lama sakit satu tahun atau lebih (mean 1,49 ng/mL),  $p=0,000$  dan  $r = 0,817$ . Tidak terdapat perbedaan ekspresi 8-OHdG pada variable umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan penderita TB.

Disimpulkan bahwa usia fisiologis penderita TB yang menderita sakit lebih dari satu tahun, lebih tinggi daripada penderita TB dengan lama sakit kurang dari satu tahun.

**Kata kunci:** *8-OHdG, tuberkulosis, penuaan*



## ABSTRACT

**ANDI PUTRI SUCI RAMADHANI** Urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) Expression in Late Adult Pulmonary Tuberculosis Patients (supervised by **Irfan Idris** and **Ika Yustisia**)

Aging is a process of progressive and comprehensive decline in function resulting in increased vulnerability to environmental exposure and an increased risk of disease and death. In general it can be said that the main cause of aging occurs due to accumulated damage to various cellular systems 8-OHdG expression was used to measure the effects of oxidative damage on DNA, biomarkers of aging and degeneration of various infections. When the body is infected with MTB which causes an increase of ROS and RNI in the lungs lead to tissue injury, inflammation and increased of 8-OHdG. ROS plays a role in the aging process. This study aims to determine the 8-OHdG expression in late adult TB patients.

The design of this study was analytic observational. The urine sample of TB patients and controls was collected via *cross-sectional* method at the Public Health Center (Puskesmas) Pampang and Public Health Center (Puskesmas) Rappokalling then analyzed using the elisa method.

The results of this study obtained differences in the mean expression of 8-OHdG in the variable duration of illness, for duration of illness less than one year (mean = 1.18 ng / mL), and one year or more (mean 1.49 ng / mL),  $p = 0,000$  and  $r = 0.817$ . There was no difference in the expression of 8-OHdG in the variables of age, sex, education and occupation of TB patients.

It was concluded that the physiological age of TB patients with a duration of illness for more than one year was higher than that of TB patients with less than one year of illness.

**Keywords:** 8-OHdG, tuberculosis, aging



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Aging atau penuaan merupakan proses terjadinya penurunan fungsi secara progresif dan menyeluruh yang mengakibatkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap pemaparan lingkungan dan meningkatnya risiko penyakit dan kematian. Secara umum dapat dikatakan bahwa penyebab utama penuaan terjadi akibat akumulasi kerusakan pada berbagai sistem seluler (Meiliana A, et al, 2015). Tingkat terjadinya penuaan berbeda antar individu, perbedaan ini terjadi akibat adanya variasi pada latar belakang genetik, lingkungan, dan penyakit yang berada. Perbedaan ini pun dapat mempengaruhi tingkat harapan hidup setiap individu. (Gan Wei et al, 2018)

Penuaan merupakan proses perubahan yang ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif, yang mengarah pada gangguan fungsi, sehingga terjadi penurunan kapasitas fungsional, resistensi, stress, dan meningkatnya risiko kerentanan terhadap penyakit dan kematian. (Gan Wei et al, 2018, Otin et al, 2013). Penuaan didorong oleh akumulasi dari berbagai kesalahan molekuler dalam sel dan jaringan. Asam nukleat, sebagai bahan genetik dasar, memainkan peran penting dalam sintesis protein. Setiap kesalahan yang terjadi pada templat DNA atau di messenger RNA pada akhirnya akan mengarah pada produksi protein abnormal. Namun, paparan hidrosil peroksida ( $\cdot\text{OH}$ ) yang berubah menjadi radikal hidrosil ( $\text{OH}^\cdot$ ), anion superoksida ( $\text{O}_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dan oksigen singlet ( $^1\text{O}_2$ ), yang merupakan produk sampingan dari metabolisme normal, dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada biomolekul. (Gan Wei et al, 2018; Guo et al, 2017).

Mekanisme yang diduga mendasari penuaan fisiologis melibatkan molekul yang vital bagi kelangsungan hidup yaitu oksigen, sehingga disebut “Teori Radikal Bebas Penuaan” (Gan Wei et al, 2018). Radikal bebas berupa *Reactive Oxygen Species (ROS)* terlibat dalam etiologi dan patologi berbagai kondisi kesehatan, yang memegang peranan penting sebagai kontributor utama yang menyebabkan terjadinya proses penuaan (Liochev S. I, 2015). Jumlah reaksi radikal bebas yang terjadi terus menerus diseluruh sel dan jaringan, akan menyebabkan kerusakan sistem organ sehingga dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, diabetes mellitus, gangguan kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif. (Otin et al, 2013). Pada penuaan terjadi stres oksidatif yang dihasilkan oleh *ROS*. Stres oksidatif melibatkan kerusakan oksidatif pada biomolekul, termasuk asam nukleat, lipid, dan protein (Guo et al, 2017).

Seiring bertambahnya usia, tubuh mengalami peningkatan sehingga tingkat penanda oksidatif dalam tubuh juga meningkat. Kadar penanda kerusakan oksidatif dapat diukur menggunakan sampel urin manusia. Penanda baru ini berpotensi memberikan metode untuk mengukur berapa usia tubuh yaitu usia fisiologis (usia biologis) daripada usia kronologis. Mengukur usia fisiologis sangat penting untuk mengetahui perawatan guna memperlambat penuaan yang terjadi di masa depan, membantu memprediksi risiko terkena penyakit yang berkaitan dengan usia, dan bahkan risiko kematian. Usia kronologis, yang secara sederhana dihitung berdasarkan tanggal lahir, adalah ukuran penuaan biologis yang tidak tepat. Seseorang yang lahir pada tahun yang sama tetapi memiliki usia fisiologis yang berbeda, karena laju atau proses penuaan setiap orang berbeda. (Gan Wei et al, 2018)

Untuk mengetahui dengan jelas antara usia kronologis dan usia fisiologis, membutuhkan biomarker penuaan yang efektif dan tervalidasi.

Biomarker molekuler pada usia fisiologis, berlawanan dengan usia kronologis. (Gan Wei et al, 2018) . Biomarker penuaan harus mencerminkan keadaan penuaan dan tidak dipengaruhi oleh faktor lain (Sprott), karena proses penuaan itu sendiri merupakan faktor risiko untuk berbagai penyakit (Simm dan Johnson,). Biomarker penuaan yang baik harus didasarkan pada mekanisme yang dijelaskan oleh teori utama penuaan, yang terutama mencakup stres oksidatif, glikasi protein, metilasi DNA, peradangan, penuaan seluler dan deregulasi hormon (Banerjee et al., Horvath, ; Cetera et al ; Sebastiani et al..

Dengan biomarker urin, pengumpulan spesimen bersifat non-invasif dan kandungan organik/logam rendah, yang meminimalkan pembentukan artifaktual dari kerusakan oksidatif terhadap molekul dalam spesimen. Tingkat urin biomarker menunjukkan indeks keseimbangan redoks yang terintegrasi dalam periode waktu yang lebih lama dibandingkan dengan kadar darah. (Il'yasova et al, 2012). Pemantauan stres oksidatif in vivo menjadi lebih mudah dengan kemampuan menggunakan sampel yang diperoleh secara non-invasif, seperti urin (Evans et al, 2010).

Banyak metode telah dikembangkan untuk memperkirakan tingkat kerusakan oksidatif pada asam nukleat. Di antara metode pengukuran yang tersedia, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (elisa) telah digunakan secara luas untuk menentukan jumlah 8-OHdG dalam RNA yang berasal dari cairan tubuh termasuk cairan serebrospinal, plasma, dan urin (Garratt et al.)

*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine* (8-OHdG) adalah produk biokimia dari kerusakan *deoxyribonucleic acid* ( DNA), yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam sel manusia. Radikal bebas yang berlebihan dapat menghancurkan DNA, radikal bebas biasanya terbentuk dalam tubuh kita karena reaksi biokimia. Selain itu, faktor eksogen seperti radiasi ultra violet (UV), asap rokok, polusi udara, logam beracun dan

pestisida, dapat menghasilkan radikal bebas. Pengukuran kuantitatif urin 8-OHdG dengan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (elisa) merupakan metode analisis yang handal termasuk akurasi, presisi, dan sensitivitas tinggi. Sejumlah artikel ilmiah melaporkan bahwa peningkatan kadar 8-OHdG dapat dikaitkan dengan banyak penyakit termasuk tuberculosis (Yano T, 2009).

Pemantauan 8-OHdG digunakan untuk mengukur efek kerusakan oksidatif pada DNA dari faktor endogen dan eksogen, disamping sebagai biomarker untuk penyakit penuaan dan degenerasi dan berbagai infeksi, serta digunakan untuk menindaklanjuti perubahan status oksidatif sebagai respons terhadap perubahan gaya hidup, misal olahraga, kebiasaan makan, suplementasi atau manajemen stres. Terdapat bukti eksperimental yang luas bahwa kerusakan oksidatif secara permanen terjadi pada lipid pada membran sel, protein, dan DNA. Dalam DNA inti dan mitokondria, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) atau 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) adalah salah satu bentuk dominan dari radikal bebas yang diinduksi lesi oksidatif, dan karena itu telah banyak digunakan sebagai penanda biologis untuk stres oksidatif .

Studi menunjukkan bahwa 8-OHdG urin merupakan penanda yang baik untuk penilaian risiko berbagai penyakit degenerative dan tuberculosis, metode analisis kuantitatif yang paling banyak digunakan adalah kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dengan deteksi elektrokimia (EC), spektrometri massa kromatografi gas (GC-MS), dan spektrometri massa tandem HPLC. Biomarker 8-OHdG atau 8-oxodG telah menjadi penanda penting untuk mengukur efek kerusakan oksidatif endogen terhadap DNA dan sebagai faktor inisiasi dan promosi. Biomarker telah digunakan untuk memperkirakan kerusakan DNA pada manusia setelah terpapar agen penyebab kanker paru , seperti asap tembakau, serat asbes, logam berat, dan hidrokarbon aromatik polisiklik dan agent terhadap penyakit infeksi paru (tuberculosis). Dalam beberapa tahun terakhir, 8-OHdG telah digunakan secara luas dalam banyak penelitian tidak hanya sebagai penanda biologis untuk pengukuran kerusakan DNA oksidatif endogen tetapi juga sebagai faktor risiko berbagai penyakit serta sebagai penanda penuaan fisiologis. Penuaan

dapat dikatakan terjadinya penurunan fungsi secara progresif dan menyeluruh yang mengakibatkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap pemaparan lingkungan dan meningkatnya resiko penyakit dan kematian.

Secara umum dapat dikatakan bahwa penyebab utama penuaan terjadi akibat akumulasi kerusakan pada berbagai sistem seluler (Meiliana A, et al, 2015). Tingkat terjadinya penuaan berbeda antar individu, perbedaan ini terjadi akibat adanya variasi pada latar belakang genetik, lingkungan, dan penyakit yang dialami. Perbedaan ini pun dapat mempengaruhi tingkat harapan hidup setiap individu. (Gan Wei et al, 2018). Penuaan merupakan proses yang dinamis dan kompleks yang dihasilkan oleh perubahan sel, fisiologis, dan psikologis. Perubahan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif, yang mengarah pada gangguan fungsi, sehingga terjadi penurunan kapasitas fungsional, resistensi stress, dan meningkatnya risiko kerentanan terhadap penyakit dan kematian. Untuk mengetahui dengan jelas antara usia kronologis dan usia fisiologis, membutuhkan biomarker penuaan yang efektif dan tervalidasi. Biomarker molekuler pada usia fisiologis, berlawanan dengan usia kronologis. (Gan Wei et al, 2018).

Biomarker penuaan harus mencerminkan keadaan penuaan dan tidak dipengaruhi oleh faktor lain (Biomarker penuaan yang baik harus didasarkan pada mekanisme yang dijelaskan oleh teori utama penuaan, yang terutama mencakup stres oksidatif, glikasi protein, metilasi DNA, peradangan, penuaan seluler dan deregulasi hormon (Banerjee et al.,2011). Penuaan didorong oleh akumulasi dari berbagai kesalahan molekuler dalam sel dan jaringan. Asam nukleat, sebagai bahan genetik dasar, memainkan peran penting dalam sintesis protein. Setiap kesalahan yang terjadi pada templat DNA atau di *messenger* RNA pada akhirnya akan mengarah pada produksi protein abnormal. Namun, paparan hidroksil peroksida (-OH) yang berubah menjadi radikal hidroksil (OH •), anion superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan oksigen singlet (1 O 2), yang merupakan produk sampingan dari metabolisme normal, dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada biomolekul. (Gan Wei et al, 2018; Guo et al, 2017).

Mekanisme yang diduga mendasari penuaan fisiologis melibatkan molekul yang vital bagi kelangsungan hidup yaitu oksigen, sehingga disebut “Teori Radikal Bebas Penuaan” (Gan Wei et al, 2018). Radikal bebas berupa spesies oksigen reaktif/*Reactive Oxygen Species* (ROS) terlibat dalam etiologi dan patologi berbagai kondisi kesehatan, yang memegang peranan penting sebagai kontributor utama yang menyebabkan terjadinya proses penuaan (Liochev S. I, 2015). Jumlah reaksi radikal bebas yang terjadi terus menerus diseluruh sel dan jaringan, akan menyebabkan kerusakan sistem organ sehingga dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, diabetes mellitus, gangguan kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif. (Otin et al, 2013)

Pada penuaan terjadi stres oksidatif yang dihasilkan oleh spesies oksigen reaktif (ROS). Stres oksidatif melibatkan kerusakan oksidatif pada biomolekul, termasuk asam nukleat, lipid, dan protein (Guo et al, 2017). Seiring bertambahnya usia, tubuh mengalami peningkatan sehingga tingkat penanda oksidatif dalam tubuh juga meningkat. Kadar penanda kerusakan oksidatif dapat diukur menggunakan sampel urin (kemih) manusia. Penanda baru ini berpotensi memberikan metode untuk mengukur berapa usia tubuh yaitu usia fisiologis (usia biologis) daripada usia kronologis. Mengukur usia fisiologis sangat penting untuk mengetahui perawatan guna memperlambat penuaan yang terjadi di masa depan, membantu memprediksi risiko terkena penyakit yang berkaitan dengan usia, dan bahkan risiko kematian.

Usia kronologis, yang secara sederhana dihitung berdasarkan tanggal lahir, adalah ukuran penuaan biologis yang tidak tepat. Seseorang yang lahir pada tahun yang sama memiliki sama, tetapi memiliki usia fisiologis yang berbeda karena laju atau proses penuaan setiap orang berbeda. (Gan Wei et al, 2018). Dengan biomarker urin, pengumpulan spesimen bersifat non-invasif dan kandungan organik/logam rendah, yang meminimalkan pembentukan artifaktual dari kerusakan oksidatif terhadap molekul dalam spesimen. Tingkat urin biomarker menunjukkan indeks keseimbangan redoks ( reduksi oksidasi) yang terintegrasi dalam periode waktu yang lebih lama dibandingkan dengan kadar darah.

(Il'yasova et al, 2012). Pemantauan stres oksidatif *in vivo* menjadi lebih mudah dengan kemampuan menggunakan sampel yang diperoleh secara non-invasif, seperti urin (Evans et al, 2010).

Banyak metode telah dikembangkan untuk memperkirakan tingkat kerusakan oksidatif pada asam nukleat. Di antara metode pengukuran yang tersedia, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (elisa) telah digunakan secara luas untuk menentukan jumlah 8-OHdG dalam RNA yang berasal dari cairan tubuh termasuk cairan serebrospinal, plasma, dan urin (Garratt et al.,)

Penyakit tuberkulosis paru selanjutnya disingkat TB merupakan satu dari 10 penyebab kematian dan penyebab utama agen infeksius. Di tahun 2017, TB menyebabkan sekitar 1,3 juta kematian (rentang, 1,2-1,4 juta) diantara orang dengan HIV negatif dan terdapat sekitar 300.000 kematian karena TB (rentang, 266.000-335.000) di antara orang dengan HIV positif. Diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB baru (rentang, 9-11 juta) setara dengan 133 kasus (rentang, 120-148) per 100.000 penduduk.

Secara global, insiden TB per 100.000 penduduk turun sekitar 2% per tahun. Regional yang paling cepat mengalami penurunan di tahun 2013- 2017 adalah regional WHO Eropa (5% per tahun) dan regional WHO Afrika (4% per tahun). Di tahun tersebut, penurunan yang cukup signifikan (4-8% per tahun) terjadi di Afrika Selatan misalnya Eswatini, Lesotho, Namibia, Afrika Selatan, Zambia, Zimbabwe), dan perluasan pencegahan dan perawatan TB dan HIV, dan di Rusia (5% per tahun) melalui upaya intensif untuk mengurangi beban TB. Di tingkat global, di tahun 2017 terdapat sekitar 558.000 kasus baru (rentang, 483.000-639.000) TB rifampisin resistan di mana hampir separuhnya ada di tiga negara yaitu India (24%), China (13%), dan Rusia (10%). Di antara kasus TB RR, diperkirakan 82% kasus tersebut adalah TB MDR. Secara global, 3.6% kasus TB baru dan 17% kasus TB pengobatan ulang merupakan kasus TB MDR/RR.

Pada 2017, estimasi terbaik proporsi penderita TB yang meninggal karena penyakit (case fatality rate/CFR) adalah 16%, turun dari 23% di tahun 2000. CFR harus turun hingga 10% pada tahun 2020 untuk mencapai tahap pertama End TB Strategy. Ada cukup banyak variasi capaian CFR, mulai dari kurang dari 5% di beberapa negara hingga lebih dari 20% di sebagian besar negara di regional WHO Afrika. Hal ini menunjukkan ketidaksetaraan di antara negara-negara dalam mengakses diagnosis dan pengobatan TB.

WHO memperkirakan insiden tahun 2017 sebesar 842.000 atau 319 per 100.000 penduduk sedangkan TB-HIV sebesar 36.000 kasus per tahun atau 14 per 100.000 penduduk. Kematian karena TB diperkirakan sebesar 107.000 atau 40 per 100.000 penduduk, dan kematian TB-HIV sebesar 9.400 atau 3,6 per 100.000 penduduk. (WHO 2017). Dengan insiden sebesar 842.000 kasus per tahun dan notifikasi kasus TB sebesar 569.899 kasus maka masih ada sekitar 32% yang belum ternotifikasi baik yang belum terjangkau, belum terdeteksi maupun tidak dilaporkan. Dari angka insiden ini dilakukan perhitungan beban TB di masing-masing provinsi dan kabupaten/kota. Untuk perhitungan beban TB di tingkat kabupaten/kota, Ditjen P2P telah menerbitkan Buku Panduan Penentuan Beban dan Target Cakupan Penemuan dan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia Tahun 2019-2024.(Kemenkes RI, 2019)

WHO memperkirakan ada 23.000 kasus MDR/RR di Indonesia. Pada tahun 2017 kasus TB yang tercatat di program sejumlah 442.000 kasus yang mana dari kasus tersebut diperkirakan ada 8.600-15.000 MDR/RR TB, (perkiraan 2,4% dari kasus baru dan 13% dari pasien TB yang diobati sebelumnya), tetapi cakupan yang diobati baru sekitar 27,36%. Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit infeksi paru menular yang masih menjadi masalah kesehatan di dunia terutama negara berkembang. Penyakit tuberkulosis sudah dicanangkan oleh WHO (World Health Organization) sebagai Global Emergency sejak tahun 1992. WHO memperkirakan antara tahun 2002 hingga 2020, 1000 juta orang akan terinfeksi, lebih dari 150 juta orang akan sakit dan 36 juta orang akan meninggal akibat TB jika kontrol kedepan tidak terlaksana dengan baik.

Di Indonesia, Tuberkulosis Paru merupakan pembunuh nomor satu diantara penyakit menular dan penyebab ke-3 kematian setelah penyakit jantung dan penyakit pernapasan akut. *Mycobacterium Tuberculosis* diketahui adalah sebagai penyebab dari penyakit Tuberculosis, merupakan pathogen yang tinggal dan berkembang biak di dalam makrofag inang dimana ia menjadi sasaran dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan zat antara nitrogen reaktif dilepaskan sebagai bagian dari respon imun bawaan inang. Karenanya guanine dan cytosine sangat rentan terhadap kerusakan yang di sebabkan oleh ROS.

Berkaitan dengan tingginya prevalensi dan insidens TB di Indonesia, maka peneliti tertarik untuk mengetahui Ekspresi *8-hydroxy- deoxyguanosine* (8-OHdG) urin sebagai Biomarker usia fisiologis pada penderita TB berusia dewasa akhir. Dalam penelitian ini, kami menerapkan prosedur elisa pada sampel urin untuk melihat apakah sampel tersebut dapat digunakan untuk membedakan usia fisiologis seseorang yang menderita TB yang berumur 36-45 tahun. Pembahagian umur, kami berdasarkan kategori usia dari Kementerian Kesehatan RI. (terlampir):

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dari latar belakang diatas, timbul pertanyaan penelitian : bagaimana ekspresi 8-OHdG pada penderita TB usia dewasa akhir ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) pada penderita tuberkulosis paru usia dewasa akhir

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) berdasarkan lama menderita penyakit TB, umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, pada penderita TB usia dewasa akhir.
2. Mengetahui korelasi antara lama sakit, umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, dengan ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) pada penderita TB. usia dewasa akhir.

#### **I.4 Manfaat Penelitian**

##### **Manfaat Pengembangan Ilmu:**

Menambah ilmu pengetahuan khususnya dalam mendeteksi tingkat kerusakan oksidatif yang disebabkan radikal bebas berupa *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui pemeriksaan ekspresi 8-OHdG pada urin yang digunakan sebagai biomarker penuaan .

##### **Manfaat Aplikasi Klinis**

1. Menggunakan 8-OHdG sebagai biomarker penuaan, pada penderita TB.
2. Menyarankan kepada Pemerintah untuk menangani kelompok penderita TB secara optimal guna mengurangi risiko terjadinya penuaan fisiologis.
3. Dengan diketahuinya ekspresi 8-OHdG pada penderita TB dari penelitian ini, maka dapat di sosialisasikan ke Puskesmas sebagai informasi baru, agar dapat diambil tindakan pencegahan dan langkah penanggulangan lainnya.

#### **I.5. Ruang Lingkup Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasi, untuk mengetahui ekspresi 8-OHdG pada penderita TB berusia 35-46 tahun, berdasarkan lama sakit, umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan,

melalui pemeriksaan sampel urin spot. Sampel diperoleh dari Puskesmas Rappokalling dan Puskesmas Pampang Kota Makassar.

Oleh karena itu, penelitian ini dibatasi oleh hal-hal berikut :

1. Penelitian dilakukan pada populasi TB di Kota Makassar. Penelitian menggunakan sampel urin, yang diperoleh dari responden yang berkunjung ke Puskesmas sebagai lokasi penelitian, berusia dewasa akhir (36-45 tahun), laki-laki maupun perempuan.
2. Untuk mengetahui ekspresi 8-OHdG, dilakukan pemeriksaan Elisa pada sampel urin dari responden.
3. Ekspresi 8-OHdG yang diperoleh, selanjutnya dianalisis untuk melihat perbedaan usia fisiologis .
4. Berhubung secara teoritis diketahui bahwa faktor-faktor: penyakit kronis, diduga turut mempengaruhi usia fisiologis, maka dilakukan kontrol terhadap faktor-faktor tersebut baik pada saat pengumpulan data maupun pada saat analisis data.
5. Berhubung penelitian ini dilaksanakan pada masa pandemi Covid-19, maka terdapat berbagai keterbatasan didalam pengumpulan data, dan perlunya mematuhi protokol kesehatan.

## **I.6 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 Sub Bab Latar Belakang Masalah, Sub Bab Rumusan Masalah, Sub Bab Tujuan Penelitian, Sub Bab Manfaat Penelitian, dan Sub Bab 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 Sub Bab Kerangka Teori, Sub Bab Kerangka Konsep, dan Sub Bab Hipotesis.

3. Terakhir Bab Metode Penelitian yang memuat tentang Sub Bab Rancangan Penelitian, Sub Bab Waktu dan Lokasi Penelitian, Sub Bab Bahan dan Alat, Sub Populasi dan Sampel, Sub Bab Teknik Pengumpulan Data, Sub Bab Definisi Operasional, dan Sub Bab Analisis Data.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

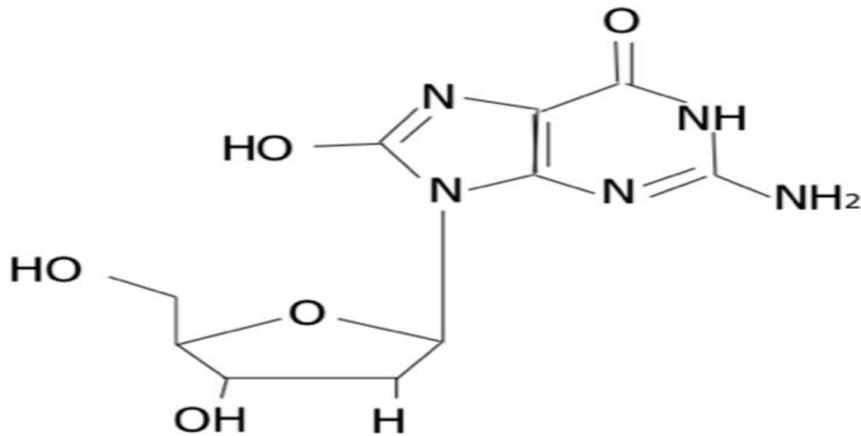
#### **II.1. *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine* (8-OHdG) .**

*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine* (8-OHdG) adalah produk oksidatif DNA yang rusak, dibentuk oleh radikal hidroksi, oksigen tunggal. 8-OHdG dapat dideteksi dalam jaringan, serum, urin dan biomaterial lainnya. 8-OHdG baru adalah enzim yang terkait dengan uji immunosorben (elisa) menggunakan antibodi monoklonal (klon N45.1) yang sangat spesifik untuk kerusakan DNA, tidak bereaksi silang dengan RNA produk oksidasi seperti 8-hidroksi-guanin dan 8-hidroksi-guanosin. Produk ini cocok untuk mendeteksi 8-OHdG dalam urin dan biomaterial lainnya dari manusia . Produk kit elisa 8-OHdG memanfaatkan anti-8-OHdG monoklonal antibodi (klon N45.1) yang sangat spesifik untuk 8-OHdG.

Stres oksidatif mencerminkan gangguan keseimbangan antara produksi dan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS), dan kelebihan produksi ROS memiliki konsekuensi negatif untuk fisiologi sel . Ketika konsentrasi ROS berlebih, terjadi kerusakan oksidatif pada protein, lipid, dan DNA, sehingga menyebabkan perubahan struktural dan fungsional seluler. Kerusakan DNA biasanya diperbaiki terutama melalui jalur perbaikan eksisi dasar, dan produk teroksidasi diekskresikan dalam urin.

8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) adalah salah satu metabolit teroksidasi yang paling banyak dipelajari dan dianggap sebagai biomarker untuk kerusakan oksidatif DNA. Pembentukan 8-OHdG oleh radikal oksigen pertama kali dilaporkan pada tahun 1984 oleh Kasai dan Nishimura. (Guerra C 2012)

Interaksi radikal hidroksil, radikal bebas oksigen terpenging, dengan nukleobasa untai DNA, seperti guanin, mengarah pada pembentukan 8-OHdG . (Gambar 1).



### **Biomarker 8-OHdG**

Terdapat bukti eksperimental yang luas bahwa kerusakan oksidatif secara permanen terjadi pada lipid pada membran sel, protein, dan DNA. Dalam DNA inti dan mitokondria, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) atau 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) adalah salah satu bentuk dominan dari radikal bebas yang diinduksi lesi oksidatif, dan karena itu telah banyak digunakan sebagai penanda biologis untuk stres oksidatif dan karsinogenesis. Studi menunjukkan bahwa 8-OHdG urin merupakan penanda yang baik untuk penilaian risiko berbagai kanker dan penyakit degeneratif. Metode analisis kuantitatif yang paling banyak digunakan adalah kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dengan deteksi elektrokimia (EC), spektrometri massa kromatografi gas (GC-MS), dan spektrometri massa tandem HPLC. Biomarker 8-OHdG atau 8-oxodG telah menjadi penanda penting untuk mengukur efek kerusakan oksidatif endogen terhadap DNA dan sebagai faktor inisiasi dan promosi karsinogenesis.

Biomarker telah digunakan untuk memperkirakan kerusakan DNA pada manusia setelah terpapar agen penyebab, seperti asap tembakau, serat asbes, logam berat, dan hidrokarbon aromatik polisiklik. Dalam beberapa tahun terakhir, 8-OHdG telah digunakan secara luas dalam banyak penelitian tidak hanya sebagai penanda biologis untuk pengukuran kerusakan DNA oksidatif endogen tetapi juga sebagai faktor risiko berbagai penyakit termasuk kanker.

Potensi toksisitas polutan lingkungan dan kandidat farmasi terhadap kesehatan manusia berkaitan dengan metabolit reactive oxygen species (ROS) (Aditama TY, 2008) Mereka menyebabkan kerusakan materi genetik, yang mengacu pada genotoksisitas, menimbulkan karsinogenesis, diabetes, penuaan, neurodegeneratif, dan penyakit kardiovaskular. Guanin memiliki potensi oksidasi terendah di antara empat nukleobasa molekul DNA, dan paling rentan terhadap kerusakan oksidatif (Akiibinu MO, 2011). Secara khusus, 8-hydroxy-2 - deoxyguanosine (8-OHdG) adalah produk teroksidasi dari residu deoxyguanosine dalam DNA, yang terbentuk dari serangan radikal hidroksil (OH) pada posisi C-8 guanine. Jadi, molekul 8-OHdG diekskresikan ke dalam urin. 8-OHdG urin mencerminkan tingkat kerusakan DNA oksidatif dalam tubuh manusia (Dayaram YK. 2006).

Beberapa perangkat biosensor berdasarkan mode deteksi elektrokimia atau electrochemiluminescence telah dikembangkan untuk deteksi 8-OHdG . Yang penting, 8-OHdG dapat langsung dibaca menggunakan bahan aktif atau bahan yang sangat konduktif dari tabung nano karbon atau grafena yang dimodifikasi pada elektroda. Sensor elektrokimia memiliki keuntungan yang jelas termasuk biaya rendah, miniaturisasi yang mudah, dan kesederhanaan, tetapi kinerjanya dipengaruhi oleh sifat material elektroda. Teknologi transfer energi resonansi fluoresensi (FRET) telah digunakan sebagai strategi perancangan berbagai biosensor untuk diagnosis medis, keamanan pangan, dan deteksi lingkungan karena sensitivitasnya yang tinggi, pengoperasian yang mudah, dan spesifisitas yang tinggi. Perangkat berbasis kertas luminescent dan sensor fluoresensi dikembangkan untuk deteksi 8-OHdG biomarker stres oksidatif. Sinyal fluoresensi bergantung pada fluorofor kimiawi, yang memiliki kelemahan dari photobleaching. (Ghezzi P, 2007)

Stres oksidatif mencerminkan gangguan keseimbangan antara produksi dan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS). ROS diurai oleh sistem antioksidan, tetapi bila dalam konsentrasi berlebih, mereka dapat mengoksidasi protein, lipid, dan DNA. Kerusakan DNA biasanya diperbaiki, dan produk yang teroksidasi dikeluarkan melalui urin. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine dianggap sebagai penanda

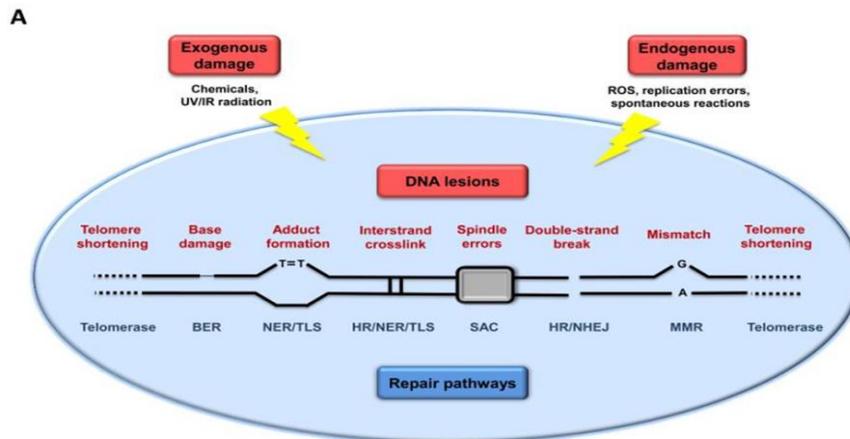
biologis untuk kerusakan oksidatif DNA. Ini diperlukan untuk menentukan rentang latar belakang untuk 8-OHdG, untuk menggunakannya sebagai ukuran produksi berlebih stres oksidatif. (Green RM, A. Seth, and ND Connell. (2000).

Ketika konsentrasi ROS berlebihan, terjadi kerusakan oksidatif pada protein, lipid, dan DNA, sehingga menyebabkan perubahan struktural dan fungsional seluler. Kerusakan DNA biasanya diperbaiki terutama melalui jalur perbaikan eksisi dasar, dan produk teroksidasi diekskresikan dalam urin . 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) adalah salah satu metabolit teroksidasi yang paling banyak dipelajari dan dianggap sebagai biomarker untuk kerusakan oksidatif DNA. Pembentukan 8-OHdG oleh radikal oksigen pertama kali dilaporkan pada tahun 1984 oleh Kasai dan Nishimura. Interaksi radikal hidroksil, radikal bebas oksigen terpenting, dengan nukleobasa untai DNA, seperti guanin, mengarah pada pembentukan 8-OHdG . (Hashmi MA, Bilal A, Syed IAS, and Muhammad IUK. 2012)

## **II.2. Penuaan (*Aging*)**

Penuaan adalah terjadinya penurunan fungsi secara progresif dan menyeluruh yang mengakibatkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap pemaparan lingkungan dan meningkatnya resiko penyakit dan kematian (Meiliana A, et al, 2015). Penurunan fungsi yang dimaksud adalah terjadinya proses hilangnya kemampuan jaringan untuk memperbaiki dan mengganti diri serta mempertahankan struktur dan fungsi normal.

Pada penuaan, selain radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species*/(ROS), factor genetik juga berperan dalam terjadinya proses penuaan. Dampak kerusakan DNA eksogen pada telomer menyebabkan kerusakan DNA tipe persisten yang mengarah pada efek seluler yang merusak termasuk penuaan



**Gambar 1. Ketidakstabilan genom dan gesekan telomere (Otin et al, 2013)**

### ***Reactive Oxygen Species (ROS)***

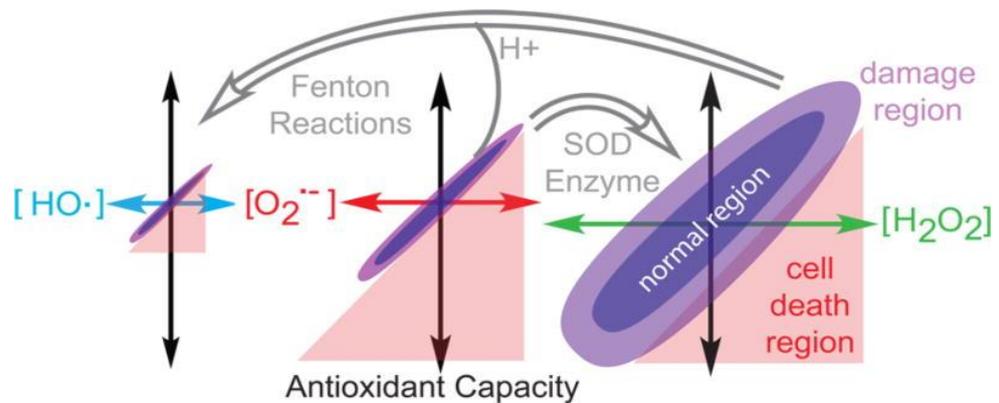
Spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*) sangat berperan dalam proses penuaan. Radikal Hidroksida ( $\text{OH}^\bullet$ ), anion superoksida ( $\text{O}_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dan oksigen singlet ( $^1\text{O}_2$ ) sebagai ROS yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada makromolekul seluler, termasuk protein, lipid, dan asam nukleat (Guo et al, 2017). ROS dapat diproduksi oleh beberapa sumber endogen dan eksogen, termasuk proses metabolisme, polusi udara, paparan radiasi matahari dan radiasi pengion, gaya hidup, merokok, konsumsi alkohol dan pola makan yang buruk, obat-obatan, dan beberapa pekerjaan (Prasad et al, 2017).

ROS endogen memiliki efek pengaturan penting dalam jalur transduksi sinyal dalam tubuh. Menjaga keseimbangan antara pembersihan dan pembentukan ROS memainkan peran penting dalam tubuh. Dalam keadaan istirahat, sistem antioksidan tubuh mempertahankan keseimbangan redoks (Reduksi Oksidasi) yang dapat menghilangkan radikal bebas berlebih tepat waktu. Sistem antioksidan termasuk antioksidan sederhana seperti vitamin C dan E, yang dapat mencegah radikal bebas dan mencegah kerusakan biomolekul seluler. Sistem antioksidan lainnya adalah sistem enzimatik termasuk superoksida dismutase (SOD), katalase, glutathione peroksidase dan lainnya. Semua sistem ini memiliki kemampuan yang

berbeda untuk membatasi konsentrasi akumulasi ROS yang tidak biasa. Ketika tubuh dalam keadaan patologis atau terpapar faktor-faktor eksogen berbahaya lainnya, peningkatan ROS yang terakumulasi *in vivo*, jika tidak dihilangkan tepat waktu, akan menyebabkan ketidakseimbangan redoks. Sifat reaktif ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif yang luas pada asam nukleat, lipid, dan struktur seluler penting lainnya, yang menyebabkan disfungsi sel, gangguan metabolisme, atau bahkan mutasi, yang menyebabkan banyak penyakit (Guo et al, 2017).

Kerusakan oksidatif terhadap asam nukleat dapat menyebabkan substitusi basa, penambahan, penghapusan, dan mutasi lainnya. Selama proses kerusakan oksidatif, banyak produk oksidasi asam nukleat dihasilkan. 8-OHdG merupakan salah satu pengubah oksidatif yang diinduksi oleh ROS di antara berbagai jenis produk oksidatif (Fleming et al, 2015)

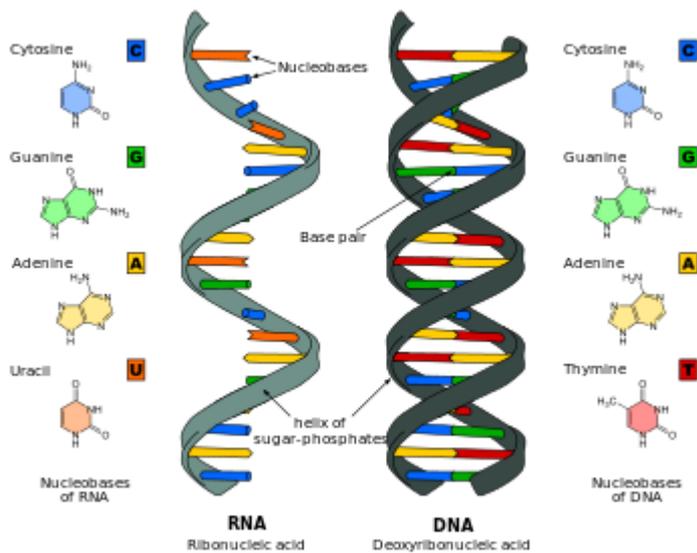
Guanin memiliki potensi oksidasi terendah di antara basis DNA, residu guanin dari asam nukleat paling mudah teroksidasi oleh radikal hidroksil ( $\text{OH}^\bullet$ ) dan oksigen singlet berenergi tinggi ( $^1\text{O}_2$ ) (Z.Radak et al, 2010, Singh A et al, 2019). Modifikasi oksidatif dari guanin RNA dapat mengarah pada pembentukan 8-OHdG, Kerusakan oksidatif pada RNA lebih sering terjadi daripada DNA, karena molekul RNA sebagian besar berantai tunggal, sehingga basisnya kurang terlindungi oleh ikatan hidrogen, dan lebih mudah diakses oleh ROS daripada basis DNA. RNA memiliki hubungan yang relatif lebih sedikit dengan protein dan memiliki distribusi sub-seluler yang luas, dan RNA sitoplasma dekat dengan mitokondria, di mana sebagian besar ROS dihasilkan. Modifikasi oksidatif terhadap mRNA menghasilkan kesalahan terjemahan dan menghambat sintesis protein, yang mengarah pada produksi protein abnormal, yang bertanggung jawab atas terjadinya penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer (Z.Radak et al, 2010; Matt et al 2016). Salah satu karakteristik penting dari penuaan adalah akumulasi protein disfungsional sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel atau bahkan kematian sel. (Gan Wei et al, 2018).



**Gambar 2.** Produksi ROS dan Kapasitas Anti-Oksidan Sel (F. Shafnaz et al, 2019)

Radikal hidroksil, sebagai salah satu spesies oksigen reaktif yang paling penting, memainkan peran penting dalam reaksi stres yang menyebabkan kerusakan asam nukleat dan biomolekul lainnya. Ini dapat dihasilkan oleh mekanisme yang berbeda, misalnya, bagian hidroksil peroksida yang tidak terdekomposisi berubah menjadi radikal hidroksil melalui reaksi Fenton ( $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^\bullet$ ) (Guo et al, 2019; Singh A et al, 2019). Jika akumulasi ROS tidak diambil secara tepat, keseimbangan redoks akan terputus, yang mengakibatkan disfungsi detoksifikasi biologis seluler dan mekanisme perbaikan (Menon et al, 2014).

Radikal hidroksil berlebihan menyerang untai DNA yang berdekatan yang ada tidak hanya di seluler tetapi juga di mitokondria, yang akhirnya mengarah pada penciptaan semua jenis produk oksidasi .RNA hampir untai tunggal, dan dengan demikian basa tidak dapat dilindungi oleh ikatan hydrogen. Selain itu juga, RNA kurang dilindungi oleh protein. Oleh karena itu, basa RNA lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif dan kerusakan oksidatif terhadap RNA juga dituduh radikal hidroksil dengan fitur reaktivitas tinggi dan difusi yang sulit . Namun, dibandingkan dengan kerusakan DNA oksidatif, sedikit upaya telah dicurahkan untuk penyelidikan kerusakan RNA oksidatif.



### **Kreatinin (*Creatinin*)**

Ekskresi kreatinin banyak digunakan sebagai metode normalisasi ekskresi analit urin, karena jumlah kreatinin yang dihasilkan setiap hari terkait dengan massa otot, dapat menimbulkan bias besar. Sehingga sulit untuk menyimpulkan apakah tingginya tingkat produk teroksidasi pada bayi merupakan cerminan dari kondisi fisik nyata atau hasil dari bias kreatinin (Gan Wei et al, 2018).

### **II.3 Usia Kronologis, Usia Fisiologis dan Usia Dewasa Akhir**

Usia kronologis adalah usia seseorang dengan berdasarkan tahun dari lahirnya. Usia dihitung berdasar tanggal kelahiran. Usia fisiologis yaitu perubahan pada area sensori dan proses persepsi serta fungsi mental termasuk ingatan, pembelajaran dan intelegensi (Frank sphorer, 1996)

Orang dewasa mengalami perubahan yang berkaitan dengan usia berdasarkan banyak faktor. Faktor biologis seperti perubahan molekuler dan seluler disebut penuaan primer, sementara penuaan yang terjadi karena faktor yang dapat dikontrol, seperti kurangnya olahraga fisik dan pola makan yang buruk, disebut penuaan sekunder. Perkembangan kognitif berubah sepanjang usia

seseorang, memuncak pada sekitar usia 35 dan perlahan-lahan menurun pada usia dewasa nanti.

Pada masa dewasa kemampuan fisik kita berada pada puncaknya, termasuk kekuatan otot, waktu reaksi, kemampuan sensorik, dan fungsi jantung. Proses penuaan juga dimulai pada masa dewasa dan ditandai oleh perubahan kulit, penglihatan, dan kemampuan reproduksi.

Pada usia di atas 30, banyak perubahan mulai terjadi di berbagai bagian tubuh. Misalnya, lensa mata mulai menjadi kaku dan menebal, menghasilkan perubahan dalam penglihatan (biasanya mempengaruhi kemampuan untuk fokus pada objek dekat). Sensitivitas terhadap suara berkurang (ini terjadi dua kali lebih cepat untuk pria dibanding wanita). Rambut dapat mulai menipis dan menjadi abu-abu di atas usia 35, meskipun ini mungkin terjadi lebih awal untuk beberapa individu dan kemudian untuk orang lain. Kulit menjadi lebih kering dan kerutan mulai muncul pada akhir masa dewasa awal. Sistem kekebalan menjadi kurang mahir dalam memerangi penyakit, dan kapasitas reproduksi mulai menurun.

Penuaan semakin cepat saat memasuki usia 40 yang ditandai oleh penurunan fungsi penglihatan, pendengaran, dan sistem kekebalan tubuh, serta akhir dari kemampuan reproduksi wanita, yang dikenal sebagai menopause. Sebagian besar orang berusia di atas 40 tahun akan membutuhkan beberapa bentuk lensa korektif untuk defisit penglihatan. Orang dewasa paruh baya juga berisiko lebih tinggi daripada orang dewasa muda untuk masalah mata tertentu, seperti glaukoma. Kulit terus mengering dan cenderung lebih keriput, terutama di area wajah yang sensitif. Bintik-bintik penuaan dan pembuluh darah menjadi lebih jelas karena kulit terus mengering dan menjadi lebih tipis. Rasio otot-lemak untuk pria dan wanita juga berubah sepanjang dewasa menengah, dengan akumulasi lemak di daerah perut.

#### **II.4. Tuberkulosis**

Tuberkulosis atau TB atau istilah yang sering dikenal di masyarakat yaitu TBC merupakan penyakit infeksi kronis nomor satu di Indonesia. Infeksi ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (selanjutnya disebut MTB)

yang dapat menyebabkan infeksi laten maupun infeksi aktif. Infeksi *M. tuberculosis* merupakan endemis di Indonesia dengan perkiraan menginfeksi sekitar dua per tiga dari populasi negara kita.

### **Etiologi:**

*Mycobacterium tuberculosis* Terdapat 5 bakteri yang berkaitan dengan infeksi TB yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, dan *Mycobacterium canettii*. Adapun bakteri utama penyebab penyakit tuberkulosis ada bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Untuk pembahasan lebih detil mengenai bakteri ini dapat disimak di artikel dengan tautan ini (<https://caiherang.com/mycobacterium-tuberculosis/>). Selain manusia, tidak ditemukan hewan yang berperan sebagai agen penularan MTB. *M. bovis* dapat bertahan dalam susu sapi yang terinfeksi dan melakukan penetrasi ke mukosa saluran cerna serta menginvasi jaringan limfe orofaring saat seseorang mengonsumsi susu dari sapi yang terinfeksi tersebut. Untungnya, kejadian infeksi *M. bovis* pada manusia sudah mengalami penurunan signifikan di negara berkembang dikarenakan proses pasteurisasi susu dan telah diberlakukannya strategi kontrol tuberkulosis yang efektif pada ternak. Infeksi terhadap organisme lain relatif jarang ditemukan.

### **Penularan Tuberkulosis**

Tuberkulosis merupakan penyakit menular dimana bakteri berpindah dari individu dengan infeksi aktif ke individu lainnya. Kuman MTB ditularkan lewat udara yaitu melalui droplet (5 mikron) yang mengandung bakteri. Droplet ini dihasilkan ketika penderita tuberkulosis aktif batuk, bersin, bicara, atau meludah. Air liur yang mengandung bakteri berubah menjadi droplet dan apabila droplet ini dihirup orang sehat, maka bakteri akan berpindah dan menginfeksi orang tersebut. Dalam satu droplet bisa mengandung 1-5 basil MTB dan dapat bertahan hidup di udara sampai 4 jam. Sekali batuk dapat menghasilkan 3000 droplet sedangkan sekali bersin menghasilkan 1 juta droplet. Untuk menginfeksi, dibutuhkan sekitar setidaknya 1-10 basil MTB. Pada kasus TB ekstraparu biasanya tidak infeksius kecuali penderita juga menderita TB paru. Jadi, sebagian besar rute infeksi adalah melalui saluran pernapasan. Cara lain bisa dengan kontak langsung bakteri lewat

kulit atau tertelan lewat saluran cerna. MTB dapat hidup bertahan lama di luar tubuh inang. Bakteri ini tetap hidup selama satu tahun dalam air, 6 bulan dalam tanah, dan beberapa bulan di debu atau dahak kering. Dikarenakan kandungan lipid yang tinggi dalam dinding sel, MTB relatif tahan terhadap desinfektan. Untuk membunuh kuman MTB diperlukan proses desinfeksi yang lebih lama. Adapun zat desinfektan yang paling efektif digunakan adalah jenis zat kimia yang mengandung klorin. Selain dengan desinfektan, MTB dapat dibunuh dengan pemanasan sampai 100°C maupun pasteurisasi. MTB juga sensitif atau terbunuh oleh sinar matahari dan radiasi ultraviolet.

### **Faktor Risiko Penyakit TB**

Terdapat kelompok individu yang memiliki risiko tinggi mengalami penyakit TB yaitu sebagai berikut: Orang dengan HIV positif dan penyakit imunokompromais lain Orang yang mengonsumsi obat immunosupresan dalam jangka waktu panjang. Perokok Konsumsi alkohol tinggi Anak usia dini.

### **Perjalanan Penyakit dan Patogenesis TB**

Tuberkulosis merupakan infeksi kronik. Kuman ini tinggal di makrofag dan membelah setiap 23-32 jam sekali. Pada individu yang terinfeksi, dapat menjadi infeksi primer aktif dan infeksi laten. Infeksi laten dapat mengalami reaktivasi menjadi infeksi aktif kembali apabila terdapat perubahan kondisi misalnya apabila penderita mengalami imunodesiensi. Progres perjalanan infeksi ini tergantung dari proses imunitas yang dimediasi oleh sel T. Selain menyebabkan bentuk khas lesi infeksi TB, reaksi sel T ini juga bertanggung jawab dalam bentuk reaksi yang dimunculkan oleh tubuh terhadap patogen MTB. Pada tahap permulaan, saat kuman MTB masuk, maka kuman ini akan bereaksi dengan makrofag. Berikut proses patogenesis infeksi TB mulai infeksi makrofag, terjadinya reaksi imun terhadap kuman TB, dan reaksi imunitas yang menyebabkan munculnya gambaran klinis tuberkulosis.

### **Fase Awal Infeksi M. tuberculosis (MTB)**

Yang dimaksud fase awal adalah fase di mana kuman masuk sampai munculnya reaksi imunitas awal dari tubuh. Kuman MTB masuk melalui proses fagositosis yang dimediasi oleh reseptor di fagosit seperti mannose binding lectin

dan CR3. Kuman MTB masuk ke dalam tubuh melalui rute paling umum yaitu airborne menumpang dalam aerosol. MTB merupakan patogen intraseluler yang hidup dalam sel target yaitu makrofag. Saat tiba di sistem pernapasan, MTB akan berinteraksi dengan sel makrofag melalui reseptor mannanosa atau C3b. Setelah berinteraksi dengan reseptor, MTB akan masuk melalui proses fagositosis. Setelah masuk, maka terbentuk fagosom. Di fagosom, MTB mengeluarkan faktor yang menghambat maturasi fagosom dan mencegah pembentukan fagolisosom. Dengan proses ini, alih-alih mati dibunuh oleh makrofag, MTB malah mendapat tempat untuk bereplikasi atau berkembang biak.

### **Cara MTB menghambat pembentukan fagolisosom**

Cara MTB menghambat pembentukan fagolisosom diantaranya adalah dengan menghambat sinyal Ca dan menghambat rekrutmen serta penyusunan protein yang memediasi fusi antara lisosom dengan fagosom. Oleh sebab itu, pada tahap awal ini yaitu dalam waktu tiga minggu pertama, MTB berproliferasi di makrofag alveolar paru. Bersamaan dengan proses proliferasi ini kemudian terjadi bakterimia dan penyebaran bakteri ke berbagai tempat. Walaupun terjadi bakterimia, penderita pada fase ini kebanyakan tidak bergejala atau sakit ringan seperti Flu.

### **Terjadinya Reaksi Imunitas Terhadap MTB**

Setelah proliferasi, sistem imunitas mulai bereaksi. Diawali dengan dikenalnya pola molekuler patogen MTB seperti lipoprotein dan glikolipid (gambar bawah) oleh sistem innate immunity termasuk Toll-like receptor misalnya TLR2. Reaksi ini memprakarsai terjadinya respon imunitas adaptif terhadap MTB. Respon adaptif dimulai sekitar 3 minggu setelah bakteri masuk. Proses ini terjadi saat antigen MTB masuk ke saluran getah bening dan bertemu sel APC (misal sel dendritik). APC ini kemudian mengeluarkan IL-12 yang kemudian memicu maturasi sel T-helper 1 (T<sub>H</sub>1). Sel limfosit ini mendekati makrofag dan mengaktifasi makrofag sehingga bersifat bakterisidal. T<sub>H</sub>1 yang aktif kemudian akan memproduksi interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  akan diterima oleh makrofag sehingga makrofag akan diaktivasi. Makrofag yang diaktivasi T<sub>H</sub>1 kemudian akan membunuh MTB baik di paru maupun di kelenjar getah bening.

Caranya adalah pertama, IFN- $\gamma$  menstimulai maturasi fagolisosom pada makrofag yang mengandung MTB. Hal ini menyebabkan MTB dalam makrofag akan dipaparkan dengan lingkungan asam dan kaya oksidan yang mematikan bagi bakteri. Kedua, IFN- $\gamma$  juga menginduksi ekspresi NO sintase yang menghasilkan NO. Gabungan NO dengan oksidan lain akan menghasilkan intermediet nitrogen reaktif yang akan menghancurkan bakteri. Ketiga, IFN- $\gamma$  akan memobilisasi peptida antimikrobal defensins untuk melawan bakteri MTB. Terakhir, IFN- $\gamma$  menstimulasi autofagi, sebuah proses yang mengsequester dan menghancurkan organel makrofag yang rusak serta bakteri intraseluler yang berada dalam sel makrofag, termasuk MTB.

### **Pembentukan Granuloma**

Disamping mengaktivasi makrofag, T 1 juga menyebabkan terbentuknya granuloma dan nekrosis kaseosa atau nekrosis perkijuan. Makrofag yang teraktivasi akan berdiferensiasi menjadi histiosit epiteloid yang bergabung satu sama lain membentuk granuloma. Beberapa makrofag bergabung menjadi sel raksasa yang bernama sel datia Langhans. Pada banyak kasus, reaksi ini dapat menghentikan progresi penyakit. Namun, pada keadaan imunodesiensi misalnya pada usia lanjut atau AIDS, proses infeksi dapat berlanjut dan reaksi imun kemudian akan membentuk nekrosis perkijuan. Makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan TNF dan kemokin yang akan mengundang lebih banyak lagi makrofag ke tempat terjadinya infeksi. Pentingnya TNF ini terlihat dimana pada pasien dengan rheumatoid arthritis yang mendapat terapi anti-TNF memiliki peningkatan risiko untuk reaktivasi tuberkulosis. Selain T 1, sel lain yang berperan dalam reaksi imun terhadap MTB seperti sel NKT (natural killer T lymphocyte) yang mengenali antigen lipid mikobakterial yang terikat dengan CD1 pada sel APC. Sel T lain yang mengekspresikan reseptor sel T- $\gamma\delta$  juga berperan dengan memproduksi IFN- $\gamma$ .

### **Proses MTB Lolos dari Sistem Imun.**

MTB bertahan dan berkembang biak di dalam makrofag menyebabkan infeksi kronik yang persisten. Hal ini dicapai dengan menghentikan proses pembentukan fagolisosom sehingga mencegah pembentukan lingkungan

intraseluler yang berbahaya, mencegah mekanisme efektor sel makrofag, dan melindungi MTB dari jalur pemrosesan antigen. Salah satu ciri dari maturasi fagolisosom adalah asidifikasi dari lumen fagosom (pH 5,0 ke bawah). Lingkungan asam akan menghambat aktivitas bakteri, mengoptimasi aktivitas dari hidrolisis protease dan meyakinkan terjadinya mobilisasi vesikel untuk terjadinya fusi antara fagosom dengan lisosom. Fusi ini akan menyebabkan antigen yang ada di fagosom akan didegradasi menjadi komponen antigen untuk diolah dan dipresentasikan oleh APC di MHC kelas II sehingga terjadi respon imun yang dimediasi oleh sel. Asidifikasi ini dicapai dengan rekrutmen V-ATP-ase ke fagosom yang akan memompa ion hidrogen ke fagosom. Fagosom yang di dalamnya terdapat MTB hanya mampu melakukan asidifikasi sampai pH 6,4 sehingga gagal untuk berfusi dengan lisosom. Hal ini dicapai karena MTB mencegah kerja V-ATP-ase melalui kerja protein tirosin fosfatase PtpA yang dimiliki bakteri. Protein ini menempel ke subunit H dari V-ATP-ase, menghambat mobilisasi fagosom untuk berfusi dengan lisosom. Penghentian fusi fagosom yang terdapat MTB dengan lisosom juga terjadi karena kegagalan konversi Rab5 endosomal menjadi Rab7. Konversi Rab terjadi melalui jalur calcium/calmodulin/calmodulin kinase II-dependent phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P). Kaskade ini memediasi rekrutmen dari efektor Rab5 yaitu early endosomal antigen 1 (EEA1) yang berperan dalam fusi fagosom-lisosom. Beberapa produk bakteri yang menghambat kaskade ini misalnya LAM yang mengganggu arus kalsium. Protein lain ManLam menghambat rekrutmen PI3K oleh calcium/calmodulin sehingga mencegah pembentukan PIP3 dan rekrutmen EEA1. Fosfatase PI3P bakteri, SapM akan mendegradasi PI3P yang lolos dari blokade ManLam sehingga efek kombinasi ini akan menghambat pembentukan fagolisosom. Dengan terjadinya pencegahan pembentukan fagolisosom ini, bakteri dapat hidup dan berkembang di dalam makrofag. Selain itu, pencegahan fagolisosom juga mencegah pemrosesan antigen oleh makrofag. Akibatnya, hal ini akan mengurangi presentasi dan rekognisi antigen bakteri oleh sel T, menunda perkembangan reaksi imunitas adaptif terhadap MTB.

### **Faktor Kerentanan Genetik.**

Beberapa individu memiliki kerentan terhadap infeksi MTB. Individu tersebut diantaranya yang memiliki pola genetik yang menyebabkan desiansi jalur IL-12 dan IFN- $\gamma$ . Individu yang mengalami desiansi STAT1 juga rentan terhadap infeksi TB. STAT1 adalah sinyal transduser dari IFN- $\gamma$ . Selain rentan terinfeksi, orang dengan desiansi sinyal STAT1 juga lebih berisiko mengalami infeksi mikobakteri yang berat. Faktor genetik lain yang berkaitan dengan kerentanan infeksi TB adalah polimorsme pada berbagai gen seperti HLA, IFN- $\gamma$ , reseptor IFN- $\gamma$ , dan TLR2. Namun, kontribusi polimorsme ini kepada perjalanan penyakit tuberkulosis masih diteliti lebih lanjut. / Sebenarnya masih belum jelas bagaimana alasan seseorang mengalami progresi dari infeksi laten menjadi infeksi aktif. Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa pada orang yang mengalami progresi, pada neutrol orang tersebut terdapat peningkatan ekspresi sekelompok gen yang disebabkan oleh interferon tipe I dan II. Tingkat ekspresi gen ini berkaitan dengan luasnya keterlibatan paru secara radiologis. Hal ini menunjukkan bahwa respon interferon berperan dalam reaktivasi penyakit tuberkulosis. Namun, walaupun sebagian penderita TB laten tidak memiliki pola peningkatan gen ini, tapi 10-20% orang dengan TB laten mengalami peningkatan ekspresi gen-gen yang terkait interferon.

### **Tuberkulosis Primer.**

Secara klinis tuberkulosis terbagi menjadi penyakit primer yang terjadi pada infeksi orang non imun atau dalam kata lain pada orang yang pertama kali terinfeksi dan penyakit sekunder pada orang yang sudah terbentuk imunitas terhadap MTB. Pada tuberkulosis primer, gejala signifikan terjadi pada 5% dari semua tuberkulosis primer. Gejala berat berupa tuberkulosis primer progresif memiliki gambaran klinis mirip pneumonia bakteri akut yaitu adanya konsolidasi lobus paru, adenopati hilar, dan efusi pleura. Diseminasi limfohematogenik mengikuti infeksi primer akan menyebabkan meningitis tuberkulosis dan TB milier. Fokus awal dari infeksi primer adalah di paru. Kuman terbawa sampai ke saluran napas distal bagian bawah lobus atas paru yang umumnya dekat ke pleura. Ketika muncul sensitisasi, muncul konsolidasi peradangan dengan ukuran 1 – 1,5

cm berwarna abu-abu yang dikenal dengan fokus Ghon. Dari fokus Ghon ini, bakteri terbawa ke saluran getah bening regional, menimbulkan peradangan dan membentuk nekrosis perkijuan. Gabungan dari lesi parenkim paru ditambah keterlibatan nodal getah bening ini dinamakan kompleks Ghon. Pada 95% kasus, saat imunitas adaptif terbentuk, kompleks Ghon akan mengalami brosis ekstensif yang secara radiologis terdeteksi sebagai kalsikasi dan dinamakan kompleks Ranke.

### **Manifestasi Klinis**

Tuberkulosis merupakan penyakit yang paling banyak mengenai paru namun dapat menginfeksi berbagai organ atau bagian dari tubuh yang lain (kecuali rambut atau kuku). Secara umum berdasarkan tempat infeksinya, tuberkulosis dapat terbagi menjadi tuberkulosis paru dan ekstraparu. Sebelum munculnya epidemi HIV, sebagian besar atau 80% kasus merupakan tuberkulosis paru saja. Adapun pada penderita HIV, dua pertiga kasus menderita tuberkulosis paru dan ekstraparu sekaligus atau hanya ekstraparu saja. Jadi, pada orang yang mengalami penurunan imunitas, jenis tuberkulosis paru murni justru menjadi minoritas. Untuk gejala sendiri terdapat gejala sistemik dan gejala yang tergantung dari organ yang terkena/terinfeksi MTB. Gejala sistemik infeksi MTB adalah sebagai berikut: Malaise/badan merasa lemas Berat badan turun Nafsu makan turun Demam Menggigil Berkeringat di malam hari. Adapun gejala berdasarkan per organ adalah sebagai berikut: Tuberkulosis Paru / TB paru merupakan bentuk klinis tuberkulosis yang paling banyak ditemui. Gambaran klinis TB paru terbagi menjadi dua yaitu TB paru primer dan TB paru pascaprimer/posprimer. Gejala TB paru umumnya dapat berupa salah satu atau beberapa gejala sebagai berikut: Batuk Batuk berdahak Batuk berdahak dengan darah (hemoptisis) Nyeri dada Sesak napas Selain gejala di atas, disertai pula dengan gejala sistemik yang telah disebutkan di atas. Namun, tidak semua TB paru menimbulkan batuk. Hal ini terutama tergantung apakah jenis TB paru primer atau pascaprimer.

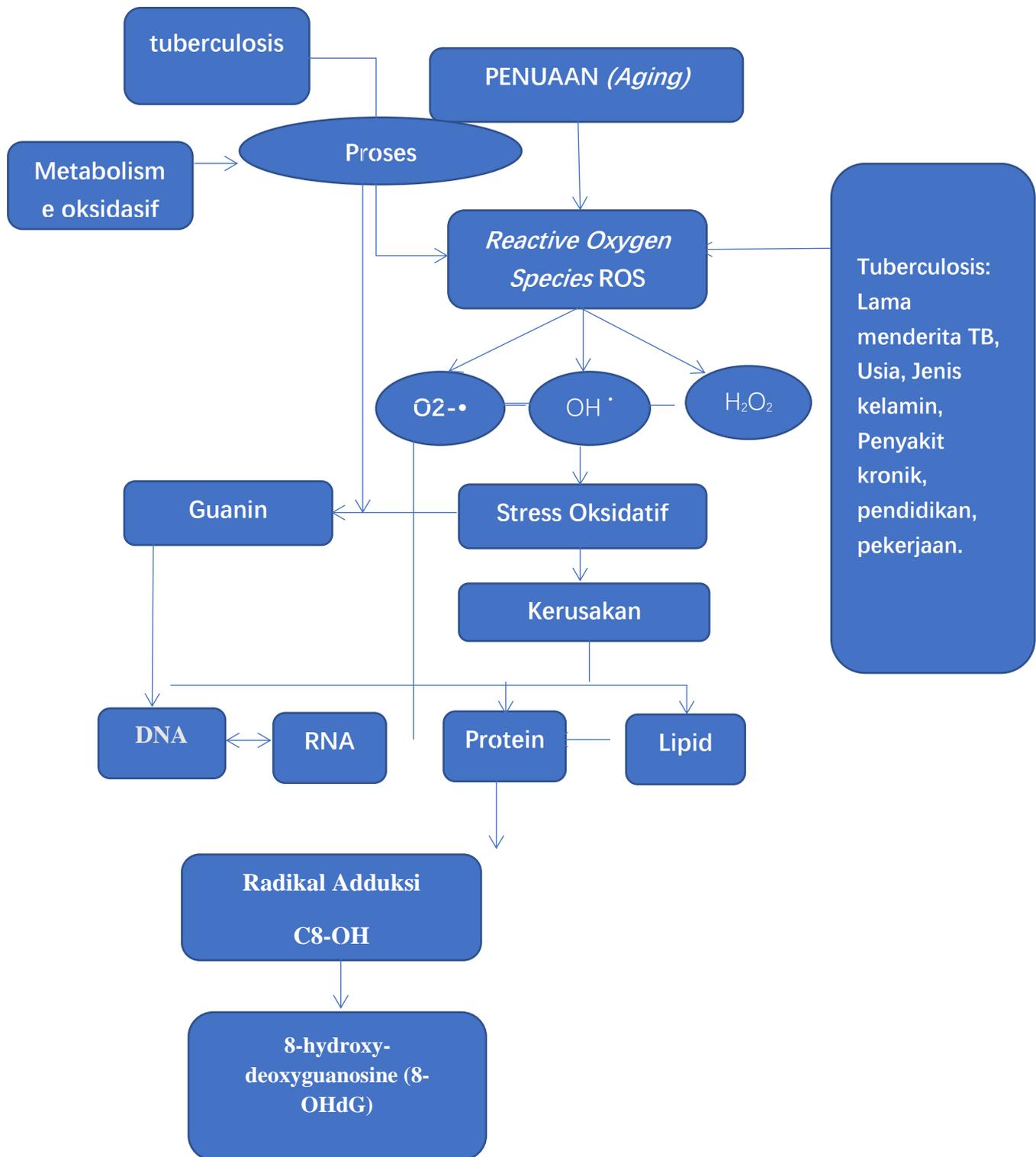
## II.5. Tuberkulosis dan *Reactive Oxygen Species* (ROS).

*Mycobacterium tuberculosis* diketahui adalah sebagai penyebab dari penyakit tuberkulosis, patogen tinggal dan berkembang biak di dalam makrofag inang dimana ia menjadi sasaran dari ROS dan zat antara nitrogen reaktif dilepaskan sebagai bagian dari respon imun bawaan inang. Karenanya guanine dan cytosine sangat rentan terhadap kerusakan yang di sebabkan oleh ROS dan zat antara nitrogen reaktif, kekayaan dari G+C (*Guanine+Cytosine*) dari genom *Mycobacterium tuberculosis* membuatnya sangat rentan terhadap agen-agen tadi.

Saat tubuh terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, maka sistem imun akan merespon infeksi bakteri tersebut dengan fagositosis makrofag melalui peristiwa *Respiratory burst* (Kwiatsoka et al 1999), menyebabkan peningkatan ROS dan *Reactive Nitrogen Intermediate* (RNI) di paru-paru. Peningkatan ROS ini, dapat menimbulkan cedera jaringan dan peradangan di paru. Kondisi ini lebih lanjut memberikan kontribusi terhadap terjadinya defisiensi imun (Plit et al 1998). Peningkatan ROS dapat pula terjadi akibat pemberian obat yang terus menerus dan berulang sehingga memberikan efek *Adverse drug reaction* bagi metabolisme dan biomolekuler tubuh, mengingat secara genetik setiap individu memiliki respon yang berbeda terhadap obat. Namun demikian perlu kajian lebih lanjut, hubungan antara peningkatan ROS dengan terapi obat anti tuberkulosis (OAT) pada pasien TB paru. Peningkatan ROS dan RNI menyebabkan peningkatan penggunaan antioksidan endogen (seperti glutation) untuk menetralkan ROS. Bila terjadi peningkatan ROS pada paru sedangkan kapasitas detoksifikasi antioksidan endogen tetap atau bahkan kurang (misalnya kondisi malnutrisi), maka terjadi ketidak seimbangan oksidan dan antioksidan sehingga terjadi stres oksidatif pada pasien TB (Tostman et al 2007; Akiibinu et al 2011; Taha dan Imad 2010; Saraswathy et al 2012). Stres oksidatif dapat menyebabkan beberapa keadaan yang kurang menguntungkan, seperti: gangguan sinyal transduksi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, gangguan sintesis DNA dan RNA, sintesis protein dan menyebabkan resistensi OAT dan berhubungan dengan mekanisme patogenesis TB (Kumar et al 2011). Tubuh memiliki sistem perlindungan yang kompleks dan komprehensif untuk mengatasi kerusakan oksidatif (stres oksidatif),

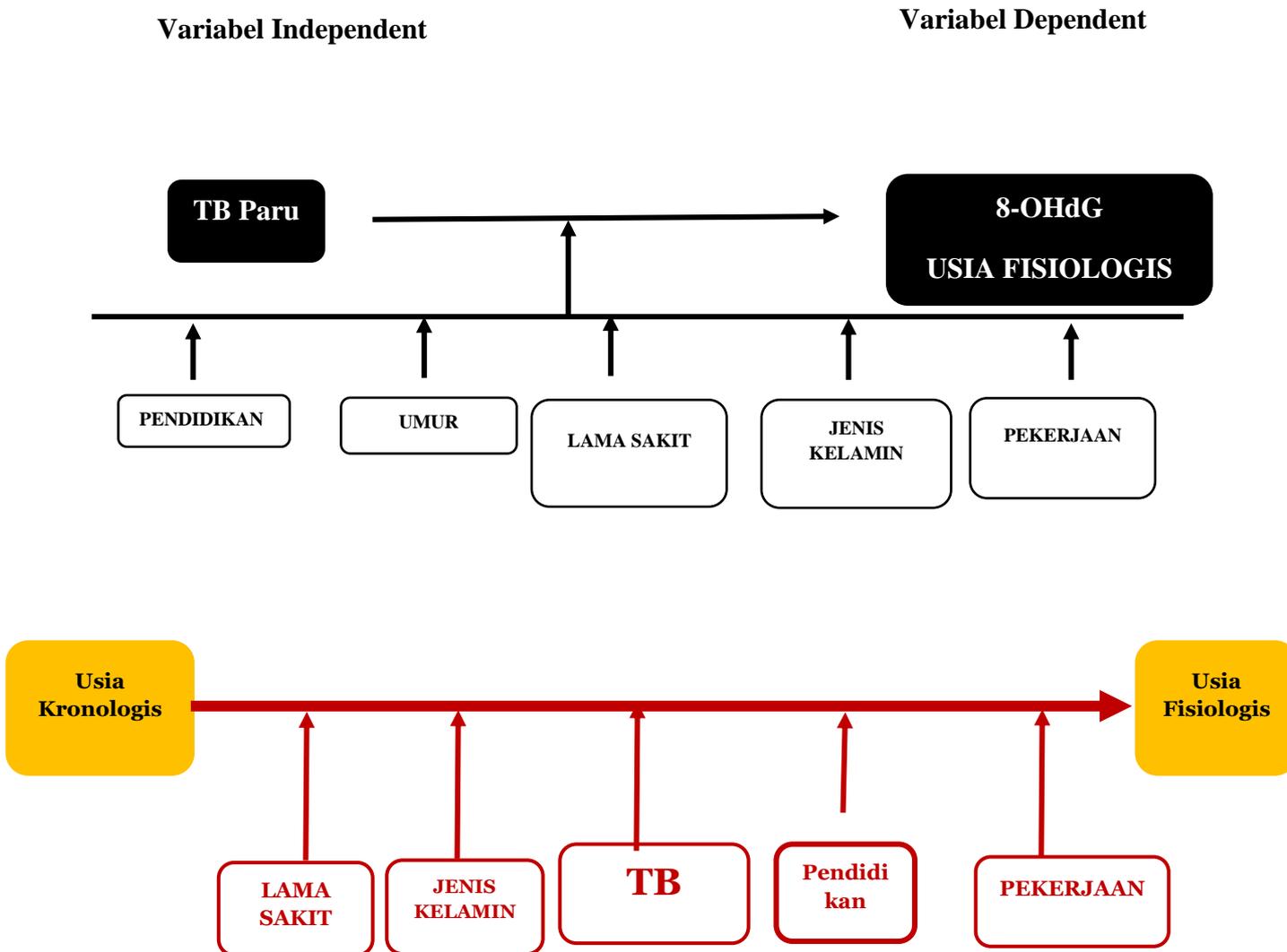
disebut sebagai antioksidan. Glutation (GSH) merupakan salah satu antioksidan yang berperan pada regulasi sistem imun. Glutation berperan sebagai komponen utama dalam respiratory burst (Seres et al 2000), merupakan antioksidan dalam melindungi sel paru dari inflamasi, melindungi sel dari pengaruh toksik ROS dan RNI serta memiliki efek antimikroba secara langsung dengan meningkatkan kekebalan tubuh dan menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, mengontrol pertumbuhan intraseluler *Mycobacterium tuberculosis* pada makrofag, memiliki aktivitas antimikobakteria yang berperan sebagai pembawa *nitric oxide* (NO), sebagai molekul efektor pada imunitas seluler untuk pertahanan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Venketaraman et al 2003; Venketaraman et al 2005; Venketaraman et al 2006; Dayaram et al 2006; Connel dan Venketeraman 2009). Hal ini menunjukkan bahwa betapa pentingnya antioksidan glutacion bagi tubuh kita. Pada pasien TB paru, glutacion tidak hanya memiliki aktivitas anti-mikobakteri langsung tetapi juga dapat mengatur fungsi sel kekebalan tubuh untuk mengendalikan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pada pasien TB paru terjadi penurunan status total antioksidan (Akiibinu et al 2008; Reddy et al 2009; Taha and Imad 2010; Parchwani et al 2011), kapasitas total antioksidan (Suresh et al 2010; Hashmi et al 2012) aktivitas antioksidan superoksid dismutase (Mohod et al 2011; Hashmi et al 2012), enzim katalase (Akiibinu et al 2011), vitamin C (Mohod et al 2011) dan vitamin E (Lamsal et al 2007).

## II.6 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

## Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

## **II.8. Hipotesis dan Variabel**

Hipotesis 1:

Ho : Tidak terdapat perbedaan ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG)

berdasarkan lama menderita penyakit TB , umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan responden.

H1 : Terdapat perbedaan ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) berdasarkan lama menderita penyakit TB , umur, jenis kelamin , pendidikan dan pekerjaan responden.

Hipotesis 2:

Ho : Tidak terdapat korelasi antara lama menderita penyakit TB, umur , jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan penderita TB dengan ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) .

H1 : Terdapat korelasi antara lama menderita penyakit TB , umur , jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan penderita TB dengan ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) .

## **II.9. Variabel penelitian :**

Variabel dependent ; Ekspresi *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG)

Variabel independent : Tuberkulosis Paru (TB)

## II.9. Definisi Operasional variabel

| No. | Variabel                             | Definisi Operasional  | Unit   | Skala    |
|-----|--------------------------------------|---|--|----------|
| 1   | 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) | 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) adalah produk oksidatif DNA yang rusak, dibentuk oleh radikal hidroksi, oksigen tunggal . 8-OHdG dideteksi dalam, spot urin dengan ELISA.  | Ng/dL  | Interval |
| 2   | Usia Fisiologis                      | Usia yang diukur berdasarkan hasil pengukuran 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), dari sampel Urin. Menggunakan Elisa   |  | Ordinal  |
| 3   | Tb Paru                              | Diagnosis TB Paru ditetapkan oleh Dokter di Puskesmas lokasi penelitian berdasarkan kriteria yang ditetapkan oleh WHO, ditemukan Basil Tahan Asam (BTA) atau Mycobacterium tuberculosis in sputa Dan berdasarkan Hasil Foto rontgen | <b>1. Menderita TB Paru</b><br><b>2. Tidak menderita TB Paru</b> | Nominal  |

dada  
anteroposterior  
ditafsirkan oleh  
ahli radiologi

|   |                      |   |   |                |
|---|----------------------|---|---|----------------|
| 4 | <b>Jenis kelamin</b> | Perbedaan fungsi biologis yang terdiri laki-laki dan perempuan  | <b>1.Laki-Laki<br/>2.Perempuan</b>                      | <b>nominal</b> |
| 5 | Pekerjaan            | Aktivitas yang berhubungan dengan profesi yang dilakukan sehari-hari untuk menghasilkan nafkah guna kebutuhan hidup responden | 1. Tidak bekerja atau serabutan.<br>2. PNS atau swasta  | <b>Ordinal</b> |
| 6 | ELISA                | Alat dan metode yang digunakan untuk pengukuran 8-OHdG dalam sampel spot urin untuk mengevaluasi usia fisiologis              | <b>Unit</b>   | <b>Nominal</b> |
| 7 | Pendidikan           | Pendidikan formal yang telah ditempuh oleh responden  | 1. Rendah = SMA kebawah.<br>2.Tinggi=Diploma/ : Sarjana |                |
| 8 | Penyakit kronis      | Meliputi penyakit menahun yang di derita oleh responden.<br>Diketahui melalui Wawancara pada saat pengambilan sampel.         | 1=Sakit Kronis<br>2.=Tidak sakit Kronis                 | <b>Nominal</b> |

|    |            |  |                   |                 |
|----|------------|--|-------------------|-----------------|
| 9. | Lama Sakit | Penyakit tersebut<br>adalah : Kanker,<br>DM, Hipertensi,<br>stroke, Jantung,<br>Gangguan Jiwa<br>Dihitung sejak<br>didiagnosis<br>positif TB<br>sampai sampel<br>urin spot diambil.<br>(dalam bulan) | antara 1-14 bulan | <b>Interval</b> |
|----|------------|--|-------------------|-----------------|