

TESIS

**NILAI *REFERENCE RANGE* HOMOCYSTEIN SERUM
PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT
DI MAKASSAR INDONESIA**

***REFERENCE VALUE OF SERUM HOMOCYSTEIN
IN HEALTHY YOUNG ADULTS
IN MAKASSAR INDONESIA***



**MUHAMMAD TAHIR H
P062222008**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS/SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**NILAI REFERENCE RANGE HOMOCYSTEIN SERUM
PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT
DI MAKASSAR INDONESIA**

**REFERENCE VALUE OF SERUM HOMOCYSTEIN
IN HEALTHY YOUNG ADULTS
IN MAKASSAR INDONESIA**

**MUHAMMAD TAHIR H
P062222008**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS/SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**NILAI REFERENCE RANGE HOMOCYSTEIN SERUM
PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT
DI MAKASSAR INDONESIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

Muhammad Tahir H

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS/SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS
NILAI REFERENCE RANGE HOMOCYSTEIN SERUM
PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT
DI MAKASSAR INDONESIA

MUHAMMAD TAHIR H
P062222008

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 26
Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

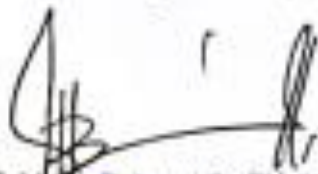
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



Dr. dr. Lieng Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping



dr. Ulfah Bahrul, Sp.PK (K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik,



Prof. dr. Rahmawati M. Hajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM
NIP 19680218 199903 2 002



Prof. dr. Bakhri, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed.
NIP 19561231 199603 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "*Nilai Reference Range Homocystein Serum Pada Populasi Dewasa Muda Sehat Di Makassar Indonesia*" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr.dr.Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Ulang Bahrun,Sp.PK (K),Ph.D sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 26 Agustus 2024

Yang menyatakan,



Muhammad Tahir H

UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas limpahan Rahmat, dan Anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "**NILAI REFERENCE RANGE HOMOCYSTEIN SERUM PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT DI MAKASSAR INDONESIA**" sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D**, selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik yang senantiasa memberikan petunjuk dan arahan demi kelancaran perkuliahan penulis.
4. **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)**, selaku Ketua Konsentrasi Kimia Klinik Program Studi Ilmu Biomedik dan juga merupakan pembimbing I karya akhir ini, yang senantiasa memberi bimbingan, dukungan dan semangat kepada penulis terutama dalam penyusunan karya akhir ini.
5. **dr. Uleng Bahrin, Ph.D., Sp.PK(K)**, yang merupakan pembimbing II karya akhir ini, yang senantiasa memberi bimbingan, dukungan dan semangat kepada penulis terutama dalam penyusunan karya akhir ini.
6. Tim penguji : **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM, Dr.dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK (K), dr. Andi Ariyandi, Ph.D**, yang telah memberi kesediaan waktu, arahan dan bimbingan dalam penyusunan tesis.
7. Seluruh Dosen dan Pengajar di Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan ilmu dan nasehat selama proses perkuliahan.
8. Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan pengambilan sampel penelitian di instansi yang beliau pimpin.
9. Direktur RSUD Labuang Baji Provinsi Sulawesi Selatan yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di instansi yang beliau pimpin.
10. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS yang telah membantu menyediakan tempat pengambilan sampel penelitian.
11. Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji Provinsi Sulawesi Selatan yang telah membantu menyediakan tempat penelitian.
12. Kepala Unit Penelitian RSPTN UNHAS yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS.
13. Kepala Unit Penelitian RSUD Labuang Baji Provinsi Sulawesi Selatan yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di Laboratorium

14. Staf Laboratorium RSPTN UNHAS yang telah membantu dan mengarahkan penulis selama melakukan penelitian.
15. Staf Laboratorium RSUD Labuang Baji Provinsi Sulawesi Selatan yang telah membantu dan mengarahkan penulis selama melakukan penelitian.
16. Staf Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar, atas semua bantuan dan dukungannya selama masa Pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
17. Direktur RSUD Syekh Yusuf Kabupaten Gowa yang telah memberikan Izin Tugas Belajar Mandiri.
18. Kepala Instalasi dan Penanggung jawab, serta staf Laboratorium RSUD Syekh Yusuf Kabupaten Gowa yang telah memberikan izin dan waktu yang luang dalam menempuh pendidikan.
19. Penanggung jawab dan staf Laboratorium Klinik Medikal Center yang telah memberikan izin dan waktu yang luang dalam menempuh pendidikan.
20. Teman – teman Mahasiswa Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin angkatan 2023, yang telah memberikan motivasi dan dukungan selama masa perkuliahan.
21. Kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi secara sukarela sebagai subyek penelitian.

Seluruh pihak yang tidak dapat penulis disebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis. Akhirnya, ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **kedua orang tua (Alm. Hadong Dg Ngunjung / Almarhumah Baeta Dg Kame) dan Kedua mertua (Alm. Danial Dg Lallo / Almarhumah Maemunah Dg Kenna)** yang semasa hidupnya tak hentinya memberikan doa yang tulus, kasih sayang, kesabaran, jerih payah dan dukungan. **Untuk istri yang tercinta (Hatijah Danial) dan kedua anakku yang tersayang (Nabilah Muthi`ah Thahir / Nasywa Malihah Fathinah Thahir)** yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat. Terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis ucapkan kepada seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses Pendidikan ini dengan baik.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada dosen kami dan teman-teman seangkatan selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsi bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu biomedik dimasa yang akan datang. Semoga Allah SWT. Senantiasa meridhoi dan memberkahi setiap Langkah pengabdian kita.

Makassar, Agustus 2024

Penulis



Muhammad Tahir H

ABSTRAK

MUHAMMAD TAHIR . **Nilai Reference Range Homocystein Serum Pada Populasi Dewasa Muda Sehat Di Makassar Indonesia** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Uleng Bahrn).

Latar Belakang : Homosistein adalah turunan dari asam amino esensial methionin yang mengalami *demethylasi*. Nilai *Reference Range* harus disediakan untuk setiap hasil laboratorium yang dihasilkan oleh laboratorium. Hal ini digunakan sebagai alat pengambilan keputusan untuk membedakan antara populasi yang sehat dan yang sakit, dan bagi dokter untuk menentukan penatalaksanaan pasien. Nilai referensi biasanya berasal dari subjek sehat normal. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai *reference range homocystein* serum pada populasi dewasa muda sehat di wilayah Kota Makassar **Metode:** Data pada penelitian ini menggunakan 120 subjek yang terdiri dari 60 laki-laki dan 60 perempuan yang secara sukarela menjadi subyek penelitian, yang memenuhi kriteria inklusi dengan rerata usia 31 tahun diperiksa dengan metode *Enzimatic Assay* menggunakan alat cobas c311 dengan nilai rentang pengukuran adalah 3-50 $\mu\text{mol/L}$. Sampel pemeriksaan dalam penelitian ini berupa serum darah yang memenuhi syarat dalam kriteria inklusi, dan Pengukuran batas bawah yaitu batas blanko = 3 $\mu\text{mol/L}$ (probabilitas 95%), batas deteksi = 3 $\mu\text{mol/L}$ dan batas kuantitas = 5.5 $\mu\text{mol/L}$. **Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa nilai *reference range homocystein* serum pada dewasa muda sehat adalah 5,94- 14,85 $\mu\text{mol/L}$, pada jenis kelamin laki-laki adalah 6,29 – 15,08 $\mu\text{mol/L}$ dan pada jenis kelamin perempuan adalah 5,75-14,31 $\mu\text{mol/L}$. **Kesimpulan:** menunjukkan bahwa nilai *reference range homocystein* serum pada populasi dewasa muda sehat sesuai dengan kisaran referensi yang dilaporkan di negara lain.

Kata Kunci : *Homocystein* Serum, *Reference Range*, Dewasa Muda Sehat.



 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

MUHAMMAD TAHIR . **Reference Value Of Serum Homocystein in Healthy Young Adults In Makassar Indonesia** (supervised by Liong Boy Kurniawan and Uleng Bahrun).

Background : Homocysteine is a demethylated derivative of the essential amino acid and methionine. Homocysteine undergoes transulphuration via cystathionin to form cysteine. Cystathionine β synthase (CBS) catalyzes the conversion of homocysteine to cystathionin, requiring pyridoxal 5 phosphate (P5P) as the active form of vitamin B6 or as a cofactor. In humans, there are at least two pathways for remethylation of homocysteine to methionine. This reaction requires folic acid and vitamin B12. **Objective:** This study aimed to determine the reference range for serum homocysteine levels in healthy young adults. **Method:** Data from 120 subjects consisting of 60 men and 60 women with an average age of 31 years were examined using the Enzymatic Assay method with a Cobas C311 instrument with a measurement range of 350 $\mu\text{mol/L}$. The lower limit of measurement was blank limit = 3 $\mu\text{mol/L}$ (95% probability), detection limit = 3 $\mu\text{mol/L}$, and quantity limit = 5.5 $\mu\text{mol/L}$. **Results:** Research shows that The reference range for serum homocysteine levels in healthy young adults was 5.94- 14.85 $\mu\text{mol/L}$, in men it is 6.29 - 15.08 $\mu\text{mol/L}$ and in women it is 5.75-14.31 $\mu\text{mol/L}$. **Conclusion:** The reference range values for serum homocysteine levels in a healthy young adult population were in accordance with the reference ranges reported in other countries.

Keywords: Serum Homocysteine, Reference Range, Healthy Young Adults

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK Indonesia	x
ABSTRAK INGGRIS	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Dewasa Muda Sehat.....	10
1. Definisi Dewasa Muda.....	10
2. Masalah Masalah Kebiasaan Dan Kesehatan Pada Dewasa Muda	11
3. Gambaran Sistem Tubuh Usia Dewasa	14
B. <i>Homocystein</i>	16
1. Pengertian <i>Homocystein</i>	16
2. <i>Metabolisme Homocystein</i>	17
3. Hiperhomosisteinemia.....	21
4. <i>Homocystein Thiolactone</i>	24
5. Penyebab Hiperhomosisteinemia	25
C. Reference Range.....	27
D. Kerangka Teori	29
E. Kerangka Konsep	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
A. Desain Penelitian.....	31
B. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	31
C. Populasi Dan Sampel Penelitian	31
D. Perkiraan Besaran Sampel	31
E. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	32

F. Definisi Operasional.....	33
G. Izin Penelitian	33
H. Cara Kerja	33
I. Alur Penelitian	40
J. Metode Analisis	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Hasil Penelitian	42
1. Karakteristik Subyek Penelitian	42
2. Uji Normalitas	43
3. Reference Range Homocystein Serum Berdasarkan Jenis Kelamin	44
B. Pembahasan	46
BAB V PENUTUP	50
A. Kesimpulan	50
B. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN	59

DAFTAR SINGKATAN

ATP	:	<i>Adenosine Tri Phosphate</i>
BHMT	:	<i>Betaine Homocysteine Methyl Transferase</i>
CLSI	:	<i>Clinical Laboratory And Standards Institute</i>
CBS	:	<i>Cystathionine β Sintase</i>
C γ L	:	<i>Cystathionine-γ-Lyase</i>
CVD	:	<i>Cardiovaskuler Disease</i>
DM	:	<i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
E2	:	Tingkat Kesalahan (<i>Error</i>)
GC-MS	:	<i>Gas Chromatography–Mass Spectrometry</i>
GDP	:	Darah Glukosa Puasa
Hcy	:	<i>Homocystein</i>
Hcy-Thiol	:	<i>Homocysteine Thiolactone</i>
HHCY	:	Hiperhomosisteinemia
HPLC	:	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRP	:	<i>Horseradish Peroxidase</i>
IC	:	<i>Informed Consent</i>
IFCC	:	<i>International Federation Of Clinical Chemistry</i>
KEPK	:	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
5-CH3THF	:	5-methyltetrahydrofolate
MetRS	:	<i>Methionyl-tRNA Synthase</i>
MS	:	<i>Methionine Sintase</i>
MTHFR	:	<i>Methylenetetrahydrofolate Reduktase</i>
n	:	Jumlah Sampel
N	:	Jumlah Populasi
NTD	:	<i>Neural Tube Defeks</i>
NCCLS	:	<i>National Committee For Clinical Laboratory Standarts</i>
OR	:	<i>Odds Ratio</i>
P5P	:	<i>Pyridoxal 5 Phosphate</i>
RNA	:	<i>Ribonukleat Acid</i>
RSUH	:	Rumah Sakit Universitas Hasanuddin
SAH	:	<i>S-AdenosylHomocysteine</i>
SAM	:	<i>S-AdenosylMethionine</i>
SHMT	:	<i>Serine Hydroxymethyltransferase</i>
SKA	:	Sindrom Koroner Akut
SNP	:	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SPSS	:	<i>Statistical Program For Social Science</i>
TTGO	:	Tes Toleransi Glukosa Oral

:

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Homosistein Dalam Darah Manusia	17
Gambar 2 Metabolisme Homosistein	19
Gambar 3 Pembentukan <i>Homocystein Thiolactone</i>	25
Gambar 4 Kerangka Teori	29
Gambar 5 Kerangka Konsep	30
Gambar 6 Alur Penelitian	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Batas atas tHcy pada beberapa kelompok	23
Tabel 2 Penyebab hiperhomosisteinemia	24
Tabel 3 Karakteristik Subyek Penelitian	42
Tabel 4 Uji Normalitas	43
Tabel 5 <i>Reference Range Homocystein</i> berdasarkan Jenis Kelamin	44
Tabel 6 Nilai <i>Reference Range Homocystein</i> di berbagai negara.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Primer Pemeriksaan <i>Homocystein</i> Serum	59
Lampiran 2 Rekomendasi Etik Penelitian.....	62
Lampiran 3 Surat Pengantar Izin Penelitian.....	63
Lampiran 4 Surat Keterangan Selesai Penelitian Di RSPTN.....	64
Lampiran 5 Surat Keterangan Selesai Penelitian Di RS Labuang Baji	65
Lampiran 6 Daftar Riwayat Hidup	66
Lampiran 7 Dokumentasi Kegiatan Penelitian.....	67

BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Homosistein merupakan turunan dari asam amino esensial metionin yang mengalami demetilasi. Homosistein mengalami transsulfurasi, berubah menjadi sistationin dan akhirnya menjadi sistein. Konversi dari homosistein menjadi sistationin dikatalisis oleh enzim sistationin β sintase (CBS) dan memerlukan piridoksal 5 fosfat (P5P) sebagai bentuk aktif vitamin B6 atau sebagai kofaktor. Manusia memiliki setidaknya dua jalur untuk mengubah homosistein menjadi metionin melalui remetilasi. Reaksi ini memerlukan asam folat dan vitamin B12 (Forges et al., 2007).

Peningkatan jumlah homosistein dalam tubuh telah dikaitkan dengan penyakit jantung seperti aterosklerosis dan penyakit koroner. Namun, terdapat beberapa ketidaksepakatan tentang signifikansi homosistein sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular dan apakah suplementasi homosistein secara teratur diperlukan (Peng et al., 2015). Integrasi metabolisme homosistein diakini memiliki tanggung jawab terhadap kesehatan orang. Kelainan pada satu kelompok metabolisme homosistein dapat menyebabkan perubahan kadar homosistein dalam tubuh. Masalah dengan proses homosistein di ginjal meningkatkan risiko sejumlah penyakit, termasuk penyakit jantung (Balint et al., 2020).

Lima hingga sepuluh persen homosistein yang dibuat tubuh dan tidak dipecah dalam sel disimpan dalam kompartemen serum. Menurut Ruiz et al. (2020), kadar homosistein normal adalah antara 5 dan 15 $\mu\text{mol/L}$, dan kadar ini dianggap baik untuk orang sehat dengan gejala ginjal yang konsisten. Kadar homosistein yang tinggi dalam darah disebut hiperhomosisteinemia (HHCy). Kondisi ini ditandai dengan kadar homosistein yang lebih tinggi dalam darah karena masalah metabolisme dan biosintesis. Meskipun ada beberapa ketidaksepakatan tentang apa sebenarnya arti Hiperhomosisteinemia (HHCy), biasanya dianggap sebagai kadar homosistein dalam darah yang 10 $\mu\text{mol/L}$ atau lebih tinggi. Kadar 10-15 $\mu\text{mol/L}$ telah dikaitkan dengan tingkat penyakit dan kematian yang lebih tinggi akibat penyakit jantung (Paganelli et al., 2021).

Defisiensi folat dan vitamin B12 adalah penyebab paling umum dari peningkatan konsentrasi homosistein dan interaksi dengan faktor biologis dan lingkungan lainnya yang bergantung pada jenis kelamin. Konsentrasi homosistein yang bersirkulasi biasanya lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita karena perbedaan jenis kelamin dalam sintesis kreatin, kadar estrogen, dan faktor lingkungan seperti status merokok dan prevalensi penyakit. (Sihan, et.,al, 2023).

Sebagai kofaktor, vitamin B12 membantu metilasi sintase dan L-metilmalonilCoA mutase melakukan tugasnya. Enzim metionin sintase memecah homosistein menjadi metionin. Untuk mensintesis S-adenosilmetionina, Anda memerlukan metionin. Anda juga memerlukan bahan donor umum untuk sekitar 100 substrat lainnya, seperti DNA, RNA, hormon, protein, dan lipid. Selama pemecahan propionat, L-metilmalonil-CoA mutase mengubah L-metilmalonil-CoA menjadi suksinilCoA, reaksi biokimia penting dalam metabolisme daging dan protein. Selain itu, suksinil-CoA diperlukan untuk membuat hemoglobin. Faktor risiko besar untuk hemoproteinemia adalah tidak memiliki cukup folat, vitamin B12, atau vitamin B6. Vitamin-vitamin ini diperlukan untuk pemecahan hemoprotein (Lutz, 2010).

Sebuah penelitian terhadap para pekerja di sebuah perusahaan manufaktur baja di Korea Selatan, kadar homosistein serum terbukti jauh lebih tinggi pada pekerja shift laki-laki dengan lama kerja tertentu dibandingkan pada pekerja harian perempuan. Namun, belum ada penelitian yang melaporkan korelasi antara kadar homosistein serum dan risiko CVD pada pekerja perempuan di Korea Selatan. Studi lain yang dilakukan di Korea Selatan mengenai tingkat referensi homosistein serum pada pria dan wanita, melaporkan bahwa tingkat referensi pada

wanita lebih rendah dibandingkan pada pria sekitar 5 mol/mL. Hal ini berarti bahwa tingkat rujukan homosistein serum yang diterapkan pada wanita harus berbeda dengan tingkat referensi pada pria. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, tingkat homosistein serum yang berbeda (10 $\mu\text{mol/mL}$) dibandingkan dengan nilai referensi patologis yang ada (15 $\mu\text{mol/mL}$) diterapkan dalam membandingkan pekerja shift perempuan dan pekerja non-shift perempuan sehubungan dengan tingkat homosistein serum, dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara homosistein serum dan CVD pada pekerja shift perempuan (Jae Won Lim, et.al., 2023).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tHcy yang tinggi merupakan faktor risiko independen yang kuat untuk gangguan terkait stroke, termasuk stroke iskemik serebral, yang memengaruhi 109 orang lanjut usia di Asia (Tiongkok, India, dan Malaysia) yang memiliki gangguan terkait stroke dan menunjukkan korelasi yang kuat antara Hcy dan gangguan terkait stroke. Damanik, Rosa Zorayatamin (2023).

Menurut data dari South East Asia Medical Information Centre (SEAMIC), stroke merupakan penyebab kematian utama di negara-negara anggota ASEAN sejak tahun 1992. Jumlah kasus tertinggi ditemukan di Indonesia, diikuti oleh Singapura, Filipina, Malaysia, dan Brunei. Menurut data dari studi Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, stroke merupakan penyebab utama kematian pada semua usia, dengan angka sebesar 15,4%. Dari setiap tujuh orang yang meninggal di Indonesia, satu orang disebabkan oleh stroke. Menurut data dari Riskesdas tahun 2013, Indonesia memiliki prevalensi stroke sebesar 7,0 per 1.000 orang. Angka ini menurun dari tahun 2007 dengan prevalensi sekitar 6 per 1.000 orang. Prevalensi stroke tertinggi di Indonesia terdapat di Sulawesi Selatan, yaitu 10,8%, Yogyakarta, yaitu 10,3%, dan Sumatera, yaitu 6%. Prevalensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai puncaknya pada 43,1% untuk mereka yang berusia di atas 75 tahun, dengan tingkat tertinggi di kalangan wanita dan orang dewasa yang lebih tua. Angka ini sedikit menurun pada populasi dengan pendidikan rendah, yaitu 16,5%, lebih tinggi di kota daripada di pedesaan, yaitu 8,2%, dan lebih tinggi pada populasi tanpa pekerjaan, yaitu 11,4%. Seseorang yang pernah mengalami stroke mungkin mengalami kehilangan fungsi yang cepat di beberapa area tubuh yang berbeda karena pendarahan di area yang terkena. (Damani, Rosa Zorayatamin, 2023).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Farheen Niazi, et.,al, 2019), pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa laki-laki memiliki tingkat homosistein lebih tinggi dibandingkan perempuan. Studi lain juga melaporkan bahwa laki-laki ditemukan memiliki tingkat homosistein lebih tinggi dibandingkan perempuan. Pada penelitian yang sama juga menemukan bahwa laki-laki pada kelompok usia 36-45 tahun ditemukan memiliki kadar homosistein yang tinggi. Empat puluh lima dari 71 (63%) pasien kami berada dalam kelompok usia 36-45 tahun, 27 dari 45 (60%) memiliki tingkat homosistein yang tinggi dalam penelitian kami. (Farheen Niazi, et.,al, 2019).

Penelitian yang dilakukan di Amerika oleh Humphrey dkk. menemukan bahwa setiap peningkatan 5 $\mu\text{mol/L}$ dalam serum homosistein akan meningkatkan risiko penyakit ginjal sekitar 20%. Penelitian Sedo yang dilakukan di Gaza mengungkapkan kadar homosistein serum yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular daripada normal. Menurut penelitian Irawan dkk., terdapat korelasi positif antara kadar homosistein dan risiko jantung koroner pada pasien yang dirawat di Rumah Sakit dr. Sardjito Yogyakarta. Selain itu, hiperhomosisteinemia diidentifikasi sebagai faktor risiko independen. (Amaliah Ridha, dkk, 2019)

Menurut Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) dan International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), protokol untuk nilai rujukan didasarkan pada verifikasi kepatuhan produsen terhadap interval referensi, analisis referensi interval yang sebelumnya diterapkan menggunakan analisis regresi, dan pembentukan referensi interval baru berdasarkan kriteria individu yang sehat. Akibatnya, populasi yang dievaluasi memiliki dampak yang signifikan terhadap nilai rujukan. (Goel dan lainnya, 2016).

Setiap laboratorium klinik harus menetapkan rentang acuannya sendiri untuk setiap parameter yang dianalisis. Nilai acuan tersebut merupakan interval yang dianggap normal pada kondisi fisiologis orang sehat. Ini akan digunakan oleh dokter atau profesional kesehatan lainnya untuk menafsirkan hasil tes laboratorium pasien untuk membuat keputusan diagnostik, memantau terapi pasien, dan memprediksi prognosis dan juga digunakan dalam studi epidemiologi. Rentang referensi didefinisikan sebagai interval di mana 95% nilai populasi referensi berada. Sangat penting untuk menetapkan interval acuan bagi penduduk lokal karena hal ini terkadang dipengaruhi oleh etnis, gizi, kebiasaan makan, dan kondisi ekonomi serta kondisi lokal lainnya. Nilai interval referensi harus disediakan untuk setiap hasil laboratorium yang dihasilkan oleh laboratorium. Hal ini digunakan sebagai alat pengambilan keputusan untuk membedakan antara populasi yang sehat dan yang sakit, dan bagi dokter untuk menentukan penatalaksanaan pasien. Nilai referensi biasanya berasal dari subjek sehat normal. (Ina S, dkk. 2023).

Nilai referensi bervariasi berdasarkan beberapa faktor, termasuk demografi populasi sehat dari mana spesimen diperoleh dan metode dan/atau instrumen spesifik yang digunakan untuk mengujinya. Oleh karena itu, setiap hasil yang diberikan harus diinterpretasikan berdasarkan nilai referensi laboratorium tempat pengujian dilakukan. Laboratorium biasanya memberikan nilai-nilai ini dengan hasil tes. Nilai referensi pada jenis cairan tubuh lainnya (misalnya sinovial, peritoneum, pleura, perikardial) belum diketahui secara luas. Oleh karena itu, tes ini dapat dianggap sebagai Tes yang dikembangkan Laboratorium. Rentang referensi analit ditetapkan oleh masing-masing laboratorium yang melakukan pengujian dan biasanya lebih bervariasi daripada nilai referensi. (Osvaldo Padilla, Yudas Abadie, 2022).

Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang latar belakang ini dengan judul “**Nilai Reference Range Homocystein Serum pada Populasi Dewasa Muda Sehat Di Makassar Indonesia**”.

B. RUMUSAN MASALAH

Seperti yang ditunjukkan pada tabel di bawah ini, masalah utama yang ingin dipecahkan dalam penelitian ini adalah “Berapakah nilai *reference range homocystein* serum pada populasi dewasa muda sehat di Makassar Indonesia?”.

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa nilai *reference range homocystein* serum pada populasi dewasa muda sehat di Makassar Indonesia.

2. Tujuan Khusus

- a) Diketuainya nilai *reference range homocystein* serum pada populasi dewasa muda sehat di Makassar Indonesia.
- b) Diketuainya kadar *homocystein* laki-laki dewasa muda sehat di Makassar Indonesia.
- c) Diketuainya kadar *homocystein* perempuan dewasa muda sehat di Makassar Indonesia.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk mengetahui kisaran standar kadar homosistein pada dewasa muda yang sehat, sehingga dapat digunakan sebagai panduan untuk penelitian berikutnya.

2. Bidang Akademik

Diharapkan bahwa hasil penelitian ini akan menjadi literatur akademis dan menambah pengetahuan tentang analisis kisaran referensi kadar homosistein dalam darah pada dewasa muda yang sehat.

3. Untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada orang lain tentang nilai kisaran serum homosistein pada populasi dewasa muda sehat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEWASA MUDA SEHAT

1. Definisi Dewasa Muda

Berasal dari kata Latin *adultus*, kata "dewasa" berarti "tumbuh menjadi bentuk yang kuat dan murni" atau "telah menjadi orang dewasa." Sebagian orang menganggap seseorang sudah dewasa jika ia dapat menangani masalah utangnya secara efektif dan memberikan informasi yang berguna bagi kelompoknya atau orang dewasa lainnya (Pieter & Lubis, 2010). Seseorang dianggap sudah dewasa jika ia telah mengembangkan kemampuan fisik dan mentalnya secara penuh hingga ia dapat menjalani kehidupan yang normal dan berinteraksi dengan orang dewasa lainnya (Mubin & Cahyadi, 2006).

Orang dewasa muda (awal) mengacu pada periode transisi antara masa remaja dan dewasa, yang dikenal sebagai periode "emerging adulthood" dan terjadi antara usia 18 dan 25 tahun (Diane, Ruth, & Sally, 2015:7). Secara umum, mereka yang berada di tahun-tahun awal dewasa (dewasa muda) berada di antara usia 20 dan 40 tahun. Sebagaimana dinyatakan oleh seorang psikolog perkembangan. Orang yang berusia lebih tua lebih mungkin mengalami transisi, baik itu transisi fisik (transisi), mental (transisi kognitif), maupun peran sosial (transisi) (Agoes, 2004:4).

Perubahan fisik yang terjadi pada akhir era prasejarah dikaitkan dengan pematangan dan perkembangan fisik tubuh manusia pada periode pasca-remaja. Perubahan ini ditandai dengan massa tubuh yang lebih proporsional, berat badan yang lebih bersudut, dan distribusi organ seks dan perut yang lebih simetris. Hal ini juga berkaitan dengan keterampilan motoriknya yang mencapai kinerja puncak (usia 20 hingga 30 tahun), sehingga ketika mereka mencapai usia 20-an dan 25-an, keterampilan motorik mereka akan lebih lincah dan ideal. Beberapa kondisi yang secara bertahap memperburuk orang lanjut usia, seperti stroke.

2. Masalah-Masalah Kebiasaan dan Kesehatan Pada Dewasa Muda

Berikut daftar dewasa muda yang umum mengandung bias dan masalah kesehatan:

a. Obesitas

Menurut para pemerhati dan pemburu, yang dimaksud dengan "kelebihan berat badan" atau "berat badan" adalah lebih dari 20% dari berat badan yang khas. Sebaliknya obesitas (obesitas) diartikan sebagai indeks massa tubuh yang berada antara 10% hingga 20% lebih tinggi dari biasanya (Agoes, 2004:14). Di antara alasan mengapa banyak orang menjadi kelebihan berat badan adalah mengonsumsi makanan cepat saji dengan banyak gula dan garam, mengikuti diet tinggi kalori, menggunakan teknologi yang membuat sulit bergerak, tidak cukup berolahraga, dan menghabiskan terlalu banyak waktu di depan komputer (Diane dkk., 2014:85).

b. Nutrisi Diet

Suatu cara untuk secara bertahap mengurangi atau mencapai proporsi seimbang antara berat badan dan panjang badan yang sehat (biasanya dicapai dengan olah raga teratur dan aktivitas fisik seperti bekerja, olah raga, dan olah raga) (Agoes, 2004:18).

c. Aktivitas fisik

Saat santai adalah saat kekuatan dan daya tahan fisik berada pada kondisi terbaiknya, sehingga memungkinkan mereka untuk secara teratur melakukan aktivitas fisik atau olahraga. Aktivitas fisik atau olahraga yang dilakukan dengan cara tanpa bicara bisa memberikan manfaat yang signifikan bagi satu orang. Mengurangi tekanan darah tinggi/hipertensi, melindungi dari serangan jantung, stroke, diabetes, kanker,

pengeroposan tulang (osteoporosis), mengurangi kecemasan dan depresi, serta mengurangi usia (Agoes, 2004:21).

d. Stres

Meningkatnya jumlah permasalahan yang berhubungan dengan pekerjaan yang dihadapi oleh individu sehingga kemungkinan karyawan tersebut mengalami stres, seperti stres akibat tugas, pekerjaan, atau hubungan sosial. interaksi. Setiap orang memiliki cara unik dalam menangani situasi yang membuat mereka stres. Dalam beberapa kasus, stres membuat orang lebih mungkin terlibat dalam situasi yang berisiko, seperti mengonsumsi alkohol dalam jumlah sedikit atau menggunakan obat-obatan untuk mengatasi stres (Diane dkk., 2014: 87). Selain itu, stres yang dialami oleh mahasiswa membuat mereka cenderung tidak menikmati makanan yang disajikan segera, tidak terlalu berat, dan tidak terlalu ringan (Diane dkk., 2014:87).

e. Tidur

Masa antara 20 sampai 30 tahun adalah saat orang mulai mengalami kurang tidur, yang artinya banyak orang di masa transisi dan dewasa tidak mampu mendapatkan tidur yang cukup di malam hari. Diantaranya adalah pelajar yang stres saat ujian dan memiliki insiden insomnia yang tinggi (Diane dkk., 2014:88).

f. Merokok

Tidak dapat dipungkiri bahwa sebagian besar generasi tua, termasuk wanita, memiliki kecenderungan untuk merokok. Individu memiliki kecenderungan untuk merokok karena: 1) membantu mereka mengatasi emosi, stres, atau frustrasi. ; 2) sudah menjadi suatu kebiasaan (ketergantungan fisiologis); dan 3) merupakan ketergantungan psikologis, yaitu keadaan saat orang merasa merasakan, memikirkan, dan termotivasi untuk terus merokok (Agoes, 2004:38). Bila dibandingkan dengan kelompok usia lainnya, peralihan masa dewasa cenderung menjadi perokok. Lebih dari 40% orang berusia 21 hingga 25 tahun melaporkan memiliki keropeng rokok (Diane dkk., 2014:88).

g. Penggunaan alkohol

Berlawanan dengan kepercayaan umum, penggunaan alkohol sepanjang tahun-tahun awal juga disebabkan oleh kebutuhan untuk menekan emosi tertentu, seperti frustrasi, dan kadang-kadang sudah menjadi sumber bias atau ketidakbahagiaan yang telah ada sejak masa kanak-kanak. Sekitar 64 persen mahasiswa berusia antara 18 dan 20 tahun mengonsumsi alkohol pada tahun 2007; 17,2 persen mengonsumsi bir, dan sekitar 43,6% di antaranya mabuk (Diane dkk., 2014:89).

3. Gambaran Sistem Tubuh Usia Dewasa

a. Sistem pernapasan

Tujuan dari sistem penahan adalah untuk menjaga tanah agar tidak bergerak. Filter, cincin filter, sinus, faring, laring (kotak suara), trakea (tenggorokan), dan unit pemurnian lebih kecil yang mengurangi kebocoran gas di tanah yang dialami (Martini et al. 2012). Dalam sistem parkir, kapasitas kritisnya sekitar 4,6 liter untuk wanita dan 3,1 liter untuk pria. Keduanya memiliki volume yang berbeda; yang pertama memiliki kapasitas 6,0 liter dan yang kedua memiliki kapasitas 4,2 liter (Yulaekah, 2007).

Orang normal mengalami perubahan (nilai) dalam fungsi paru-paru dalam arti fisiologis sesuai dengan umur kembangan dan pertumbuhan paru-paru (pertumbuhan paru-paru). Dari masa kanak-kanak hingga periode kira-kira 22–24 tahun, terjadi pubertas, yang mengakibatkan paritas yang menurun pada saat itu yang konsisten dengan pubertas. Beberapa jam kemudian, nilai menetap (stasioner) parenkim secara bertahap berkurang; Umumnya, pada mereka yang berusia di atas 30 tahun mengalami penurunan; kemudian, nilai

parenkim mengalami penurunan rata-rata sekitar 20 ml setiap satu tahun penggunaan orang dewasa (Sherwood, 2012).

b. Sistem pencernaan

Organ pertama yang mengalami perubahan adalah rumen, faring, esofagus, lambung (gaster), usus halus (terdiri dari duodenum, jejunum, dan ileum), usus besar (terdiri dari sekum, kolon ascenden, kolon transversum, kolon descendens, dan kolon sigmoid), rektum, dan anus. Pada kasus pria, tinggi pencernaannya berkisar antara 3 meter hingga sekitar 9 meter. Delaksi adalah tahap terakhir dari sistem pencernaan. Orang tidak bisa menjawab normal jika ada tiga kali sehari hingga tiga kali seminggu. Penistaltis akan kabur akibat bertambahnya usia, dan orang yang lebih mungkin mengalami sembelit atau memiliki keras dalam tinja mereka, sehingga sulit untuk diserap kembali.

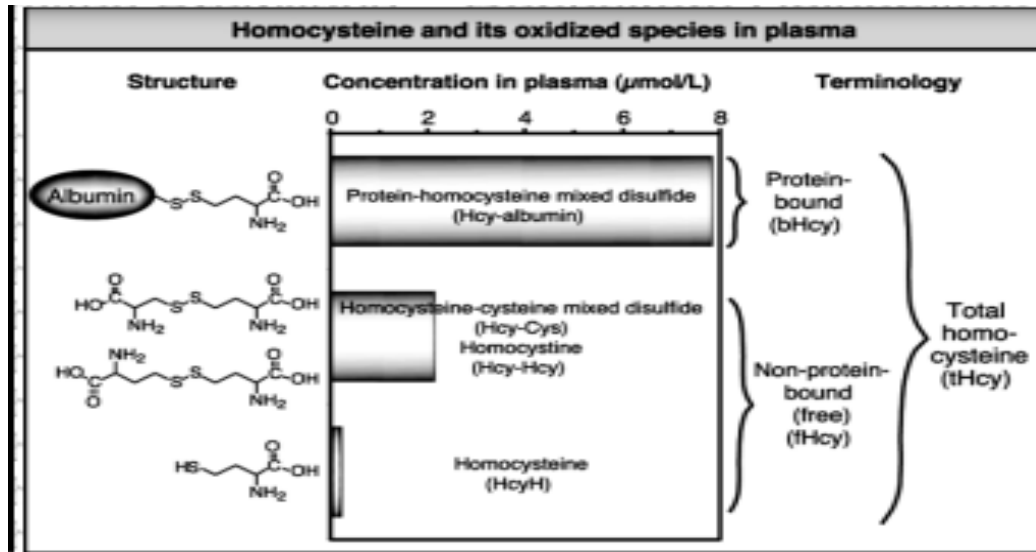
c. Sistem Imun

Sistem imun terdiri dari jamur yang membantu memperbaiki DNA, melawan infeksi yang disebabkan oleh patogen, bakteri, virus, dan organisme lain, serta membuat antibodi (sejenis protein yang disebut imunoglobulin) untuk menghentikan bakteri dan virus memasuki tubulus. Gedung imunokompetensi yang ditentukan oleh lingkungan. Satu perubahan besar yang terjadi selama evolusi manusia adalah proses keterlibatan timus. Sel T adalah organ yang disimpan yang terletak di atas jantung pada tulang dada bagian belakang. Sel T adalah komponen utama dalam sistem penyeimbang tubuh. Dibandingkan dengan kelompok sel dewasa muda, jumlah kasus dan kecepatan penyebaran infeksi lebih rendah. Begitu antibodi dibuat, respons sistem imun menjadi lebih sensitif dan kurang berhasil. Dibandingkan dengan kelompok tua, sistem imun kelompok muda terdiri dari limfosit dan zat lain yang melawan infeksi dengan lebih cepat dan efektif. Dalam hal ini, kelompok wanita yang lebih tua, terutama mereka yang menikah setelah usia 70 tahun, secara konsisten menghasilkan autoantibodi, yaitu antibodi yang mengenali antigen spesifik mereka sendiri dan melindungi mereka dari penyakit autoimunitas (Fatmah, 2006).

B. HOMOSISTEIN

1. Pengertian Homosistein

Asam amino homosistein mengandung gugus sulfhidril. Dalam plasma atau serum, homosistein dapat teroksidasi dengan cepat untuk membentuk berbagai bentuk, dan kecilnya ada gugus sulfhidril (HcyH) yang bebas (Refsum et al., 2004). Sebagai homosistein total (tHcy), teroksidasi dan teruksistein bebas terlihat teroksidasi. Homosistein teroksidasi terbesar dilihat sebagai ikatan disulfida yang terutama berhubungan dengan albumin (Hcy-albumin). 70% – 80% dari total ikatan homosistein protein (Chen et al., 2010). Jadi homosistein bebas (teruksi) adalah 1% – 2% dari total homosistein, ia tetap merupakan bentuk homosistein yang baik, karena bisa diatur dengan perlahan-lahan menghasilkan homosistein tiolakton yang memiliki sifat toksik dan mengakibatkan disfungsi endotel (Chwatko dan Jakubowski, 2005). Homosistein yang terdapat darah (serum/plasma) tersebut ditunjukkan pada Gambar 1.

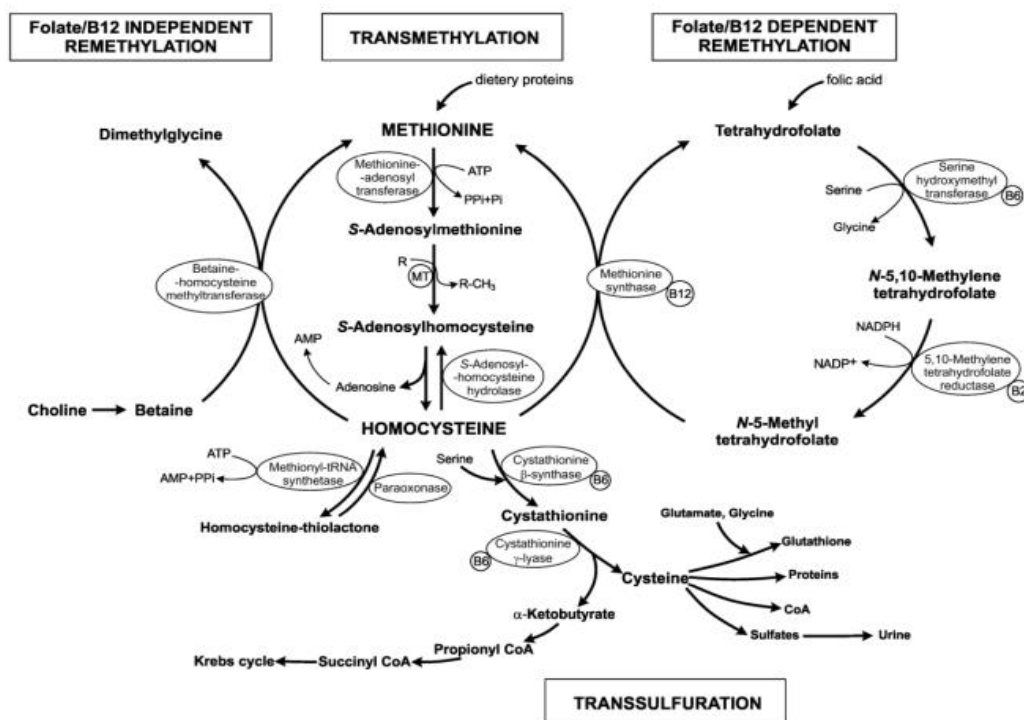


Gambar 1 Homosistein dalam Serum/Plasma Manusia (Refsum, 2004).

Serum dan plasma bisa teroksidasi beragam bentuk secara cepat. Salah satu yang paling terkenal adalah ikatan disulfida dengan albumin. Dalam bentuk sulfhidril, hanya terdapat sedikit sel yang stabil (Refsum, 2004).

2. Metabolisme Homosistein

Salah satu produk sampingan dari demetilasi metionin adalah homosistein. Protein hewan dan tumbuhan merupakan sumber metionin, asam amino esensial. Metionin harian terdiri dari 900 mg. Metionin S-adenosil-transferase (S-ADT) akan mengubah metionin menjadi S-adenosilmetionin (SAM/Ado-met) setelah ATP mengaktifkan metionin. Metiltransferase akan menghapus asam amino S-adenosilmetionin (SAM/Ado-met) menjadi S-adenosilhomosistein (SAH/Ado-Hcy). Asam amino akan memberikan dukungan ke beberapa aksi metil molekuler, seperti DNA, protein, dan neurotransmitter. Kemudian dipecah oleh S-adenosilhomosistein hidrolase menjadi homosistein dan adenosin selama proses hidrolisis (Djuric et al., 2008). Homosistein bisa transulfurasi dan menjadi sistein atau remetilasi dan menjadi metionin sekali lagi. Metionin sintase (MTR) dan kobalamin (vitamin B12) meningkatkan redoks stres primer terutama memerlukan donor metil dari N-5-metiltetrahydrofolat (5-CH₃-THF), bentuk fisiologis utama folat. Ketika terjadi kekurangan folat dan vitamin B12, produksi homosistein akan meningkat. Dua zat antara reaktif yang hanya dibuat oleh hati dan dapat juga dibuat oleh enzim betaine homocysteine methyltransferase (BHMT) menggunakan molekul sumber dari trimetilglisin atau betain. Mudah diserap oleh kadar serum 5-CH₃-THF enzim BHMT, yang berarti remetilasi enzimatik Hcy akan lebih dominan. Pada saat Marinou dkk. menulis tentang hal itu pada tahun 2005 dan Djuric dkk. menulis tentang hal itu pada tahun 2008. Ketika jumlah metionin dalam plasma atau serum tinggi, SAM/Ado-met akan memblokir enzim methylenetetrahydrofolat reduktase (MTHFR) dan mengaktifkan enzim cystathionine-β-synthase (C²S). Akibatnya, homosistein mengalami transulfurasi, yang disebabkan oleh dua enzim yang disebut cystathionine-β-synthase (C²S) dan cystathionine-lyase. Kemudian, sistein akan dipecah menjadi taurin dan sulfat anorganik dan dipekatkan menjadi urine. ditunjukkan pada Gambar 2. (Chen dkk., 2010; Djuric dkk., 2008) .



Gambar 2 Metabolisme Homosistein (Djuric *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2010)

Homosistein adalah asam amino dengan gugus sulfhidril yang terdiri dari biosistem asam amino metionin dan sistein. Akibatnya, homosistein kini menjadi bentuk teroksidasi dan teruksidasi dalam plasma. Jika homosistein dalam bentuk teroksidasi, atau dengan gugus sulfhidril, maka disebut homosistein. Jika homosistein dalam bentuk teroksidasi, atau dengan ikatan disulfida, maka disebut homosistin. Selain itu, disulfida dapat dikaitkan dengan sistein atau protein plasma. Terdapat sekitar 98–99% homosistein dalam protein plasma, dan 80–90% homosistein dalam sirkulasi teroksidasi. Jumlah total homosistein dalam tubuh merupakan hasil dari semua bentuk homosistein yang berbeda yang dipecah dalam tubulus (Škovierová *et al.*, 2016).

Dalam proses metabolisme homosistein, enzim seperti S-adenosil-L-metionina (SAM) sintetase/L-metionina adenosiltransferase, metiltransferase (MT), dan S-adenosil-Lhomosistein (SAH) hidrolase ditemukan di banyak jaringan berbeda. Ada tiga metabolisme utama homosistein: (i) pengembalian ke bentuk SAH melalui aktivitas hidrolase SAH; (ii) pengembalian ke metionin oleh jalur yang mengandung folat/B12; dan (iii) transulfurasi ke sistationin (Bintang, 2023).

Dalam keadaan normal, sekitar setengah molekul homosistein berpindah ke metionin. Homosistein ini dapat dipecah menjadi dua bagian. Selama tahap ini, folat dan vitamin B12 sangat penting. Dalam reaksi yang dipicu oleh enzim N-5-metil tetrahydrofolat (THF) dan membutuhkan vitamin B12, folat bertindak sebagai sumber gugus metil untuk homosistein. Zat yang disebut betaina digunakan oleh dua jenis jalur sebagai donor metil. Zat ini diambil dari kolin oleh enzim yang disebut betaina-homosistein metiltransferase (BHMT). Kerusakan pertama yang disebabkan oleh enzim BHMT ini sebagian besar terjadi pada kornea, iris, dan hati, sedangkan kerusakan kedua terjadi hampir di mana-mana dalam jaringan (Škovierová *et al.*, 2016). Langkah terakhir dalam metabolisme homosistein adalah metabolisme transulfurase, yang menghasilkan sistein. Reaksi ini merupakan hasil dari homosistein dan serin yang dikompresi untuk membuat

sistationin, yang kemudian dihidrolisis menjadi α -ketobutyrate dan sistationin. Reaksi kedua dijelaskan oleh enzim sistatin β -sintase yang bekerja dengan vitamin B6 dan sistatin γ -liase dan kofaktor. Setelah didekarboksilasi untuk membentuk propionil CoA, α -Ketobutirat kemudian didehidrasi untuk membentuk suksinil CoA, yang merupakan produk Krebs. Proses transulfurasi ini meliputi dua langkah: (i) metabolisme metionin; dan (ii) transfer ion sulfur dari metionin ke serin (Ganguly & Alam, 2015).

3. Hiperhomosisteinemia

Total serum homosistein (tHcy puasa) saat puasa adalah 5–15 $\mu\text{mol/L}$, seperti Refsum et al. (2004) dan Myers et al. (2009). Kadar tHcy normal dalam darah adalah antara 5 dan 10 $\mu\text{mol/L}$; kadar antara 10 dan 12 $\mu\text{mol/L}$ berarti kebanyakan orang dapat mengatasinya, tetapi kadar di atas 12 $\mu\text{mol/L}$ meningkatkan risiko aterotrombosis (Stanger et al., 2004). Selama kadar tHcy pasien berada di antara 15 dan 30 $\mu\text{mol/L}$, hiperhomosisteinemia dianggap sebagai tanda peringatan. Jika naik hingga antara 31 dan 100 $\mu\text{mol/L}$, itu dianggap sebagai kondisi serius (Myers et al., 2009). Dalam kata-kata Stubbs et al. (2000), kadar tHcy merupakan prediksi penyakit kardiovaskuler seperti kekambuhan dan mortalitas SKA (Sindrom Koroner Akut). Stanger dkk. (2004) mengatakan kadar mortalitas antara tHcy 9–15 $\mu\text{mol/L}$, 15–20 $\mu\text{mol/L}$, dan 20 $\mu\text{mol/L}$ berkisar antara 1,9x, 2,85x, dan 4,5x. Pada kelompok SKA (Sindrom Koroner Akut) yang diteliti selama 4,6 tahun, perubahan tHcy sebesar 3,8% untuk kelompok dengan kadar 9 $\mu\text{mol/L}$ dan 24,7% untuk kelompok dengan kadar 15 $\mu\text{mol/L}$.

Sejumlah faktor, seperti usia, rendahnya kadar vitamin B dan folat, mutasi kromosom 677CT, dan fungsi ginjal, dapat memengaruhi kadar homosistein secara signifikan. Akibat hilangnya thioretinaco ozonide dari membran sel, Kadar tHcy meningkatkan lapisannya. Nilai normal pada usia 60 tahun adalah 5–20 $\mu\text{mol/L}$, tetapi di atas 65 tahun upah 10% atau naik 1 $\mu\text{mol/L}$ per dekade (Refsum et al., 2004; Stanger et al., 2004; Djuric et al., 2008). Kadar puasa laki-laki, khususnya perokok dan peminum kopi, lebih tinggi (>2 $\mu\text{mol/L}$) pada perempuan. Dibandingkan dengan wanita yang belum mengalami menopause namun memiliki kadar estrogen yang tinggi, wanita yang telah mengalami menopause dan memiliki kadar estrogen yang tinggi juga memiliki kadar testosteron yang tinggi (Refsum et al., 2004; Stanger et al., 2004). Murphy dkk. (2002) mengatakan kadar puasa pada wanita sehat lebih tinggi dibandingkan pada wanita tidak sehat, yakni sekitar 5 $\mu\text{mol/L}$ hingga 6 $\mu\text{mol/L}$ hingga > 10 $\mu\text{mol/L}$. Kuo dkk. (2005) mengatakan kadar Hcy bisa meningkatkan kadar lipase soal 10 kali lipat jika defisiensi folat, tetapi hanya 2 kali lipat jika defisiensi vitamin B12. Untuk pria berusia di atas 40 tahun yang didiagnosis memiliki kadar folat normal, kadar homosisteinnya adalah 15 $\mu\text{mol/L}$. Sebaliknya, bagi mereka yang memiliki kadar folat dan vitamin B normal, kadar homosisteinnya adalah 12 $\mu\text{mol/L}$ (Djuric et al., 2008). Pada tahun 2005, Kuo dkk. menulis bahwa Kadar tHcy puasa meningkatkan gangguan fungsi ginjal. Banyak obat yang berbeda, seperti nitrogen oksida, metotreksat, fenitoin, karbamazepin, teofilin, dan 6-azauridin triasetat, juga dapat membantu melawan hiperhomosisteinemia. Zat yang disebut teofilin dan 6-azauridin triasetat bekerja melawan vitamin B6, metotreksat bekerja melawan enzim dihidrofolat reduktase, nitrogen oksida bekerja melawan enzim metionina sintase (MS), dan fenitoin dan karbamazepin bekerja melawan asam folat. Sementara simvastatin tidak meningkatkan kadar kolesterol, ia meningkatkan kadar metionin, dan zat yang meningkatkan kadar kolesterol, seperti nikotinat, kolestiramin, dan klofibrat, meningkatkan kadar Hcy. (Djuric et al., 2008). Batas atas tHcy ($\mu\text{mol/L}$) pada beberapa kelompok tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1 Batas Atas tHcy ($\mu\text{mol/L}$) Pada Beberapa Kelompok

Kelompok	Penambahan Folat $\mu\text{mol/L}$	Tanpa Penambahan Folat ($\mu\text{mol/L}$)
Ibu Hamil	8	10
Anak < 15 Tahun	8	10
Dewasa 15–65 Tahun	12	15
umur >65 Tahun	16	20

Sumber : (Refsum *et al.*, 2004; Djuric *et al.*, 2008)

Hiperhomosisteinemia bisa ada karena keuntungan pada gen atau defisiensi kofaktor seperti folat, vitamin B6, dan vitamin B12. Disfungsi enzim yang terkait dengan metabolisme homosistein bisa ada. Akibat polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) pada gen MTHFR C677T, hingga 70% enzim 5-metiltetrahydrofolat reduktase (MTHFR) menjadi kurang aktif, inilah penyebab genetik hiperhomosisteinemia yang paling sering ditemukan (Stanger *et al.*, 2004). Penyebab hiperhomosisteinemia tersebut ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2 Penyebab hiperhomosisteinemia

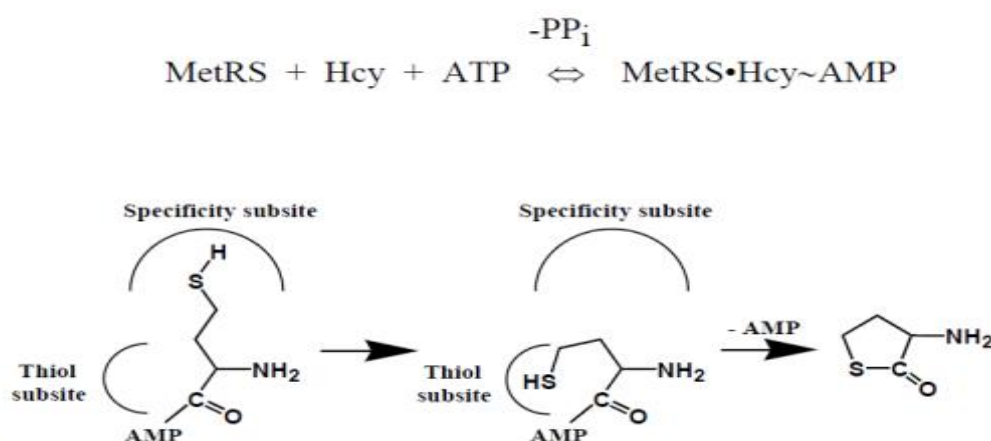
Kategori	Penyebab Umum
Menurut Usia	
Bayi Baru Lahir	Defisiensi Kolabamin, <i>Hypermethioninemia (Homocystinuria)</i>
Anak	Defisiensi Kolabamin / Folat <i>(Homocystinuria)</i>
Dewasa	Gaya hidup yang tidak sehat dan pola makan yang buruk (Rendah Folat), <i>Diet Vegetarian (Rendah Kobalamin)</i> <i>MTHFR 677C3T polymorphism</i>
Orang Tua	<i>Defisiensi cobalamin (malabsorpsi), gaya hidup tidak sehat dan pola makan yang buruk (rendah folat), gangguan ginjal.</i>
Menurut Konsentrasi tHcy (Prevalensi Dalam Populasi)	
16–30 $\mu\text{mol/L}$ (<10%)	Gaya hidup tidak sehat, pola makan yang buruk, diet vegetarian, defisiensi folat atau cobalamin ringan, gangguan fungsi ginjal, hipotiroidisme, obat yang mempengaruhi tHcy, penanganan sampel darah yang kurang optimal.
31–100 $\mu\text{mol/L}$ (<1%)	Defisiensi kobalamin sedang/berat, defisiensi folat sedang/berat, gagal ginjal
(> 100 $\mu\text{mol/L}$ (<0.02%))	Defisiensi kobalamin yang parah, Homosisteinuria

Sumber : (Stanger *et al.*, 2004)

4. Homocystein Thiolactone

Akibat kegagalan Hcy untuk menggantikan metionin selama biosintesis protein oleh metionil-tRNA sintase (MetRS), homosistein tiolakton (Hcy-tiol) merupakan tioester turunan dari homosistein. MetRS menyebabkan homosistein intrasel sebagai kompleks homosistein-AMP. Homosistein AMP hanya dikatabolisme sebagai Hcy-tiolakton. Menurut Chwatko dan Jakubowski

(2005), kisaran kritis serum Hcy-tiolakton adalah antara 0 dan 34,8 nmol/L, atau sekitar 0,002% hingga 0,3 %. Peningkatan kadar homosistein tiolakton disebabkan oleh hiperhomosisteinemia. Akibat variasi gen pada enzim seperti defisiensi folat, kadar Hcy-tiolakton menunjukkan penurunan 59–72x dalam reaktivitas dan transsulfurasi (Chwatko dan Jakubowski, 2005). Suatu jenis homosistein yang disebut homosistein tiokton (Hcy-thiol) dapat menyebabkan homosistein berinteraksi dengan protein, sehingga menghasilkan pembentukan N-homosisteinilasi (N-Hcy-protein), yang lebih mudah dikenali daripada homosistein saja (Chwatko dan Jakubowski, 2005). Ada dua metode pengukuran serum hidrogen-tiolaktit: kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) fase terbalik C30 dan kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS) (Mukai et al, 2002). Saat ini belum ada orang di Indonesia yang mampu melakukan pemeriksaan Hcy-tiolaktit. Homosistein tiolaktit ini dijelaskan pada Gambar 3 (Chwatko dan Jakubowski, 2005).



Gambar 3 Pembentukan *Homocystein Thiolactone* (Chwatko dan Jakubowski, 2005).

MetRS mengubah homosistein intrasel menjadi kompleks homosistein-AMP, yang kemudian diubah menjadi Hcy-thiolacton dalam katabolisme (Chwatko dan Jakubowski, 2005).

5. Penyebab Hiperhomosisteinemia

Bila kadar homosistein dalam darah lebih tinggi dari biasanya, kondisi ini disebut hiperhomosisteinemia. Kondisi ini dapat terjadi karena:

- 1) Meningkatnya kadar SAM/SAH akibat pola makan tinggi protein, yang menghentikan pemecahan homosistein (Lai & Kan, 2015)
- 2) Perubahan kode gen MTHFR (Li et al., 2017)
- 3) Kekurangan vitamin B6 dan asam folat (Jiang et al., 2014).

Setelah infeksi MIKARD atau penyakit serebrovaskular, James dan Patrick (1998) menemukan bahwa jumlah total homosistein dalam plasma turun sekitar 25% pada fase akut. Peningkatan plasmadar antara 20% dan 22% menyebabkan hal ini, yang dapat dijelaskan oleh uji laboratorium yang dilakukan tiga bulan setelah infeksi pertama. Pada tahun 1969, McCully mengamati bahwa dua anjing memiliki kadar homosistein yang tinggi dalam urin dan ginjal mereka, yang mengarah pada penemuan aterosklerosis dan trombosis atrofi arteri. Rasio peluang (OR) untuk stroke, penyakit arteri koroner, dan hiperhomosisteinemia ditemukan masing-masing sebesar 1,7%, 2,5%, dan 6,8%. Mengatasi hal ini mengatasi tiga kondisi hiperhomosisteinemia: (1) arteri serebral, (2) hiperhomosisteinemia, dan (3) hiperhomosisteinemia. Meningkatnya kadar homosistein dikaitkan dengan risiko stenosis aorta yang lebih tinggi, khususnya pada 13% pasien stenosis aorta, 35% pasien stroke, dan 47% pasien periferitis. Dalam penelitian oleh Lai dan Kan (2015), peningkatan kadar homosistein di

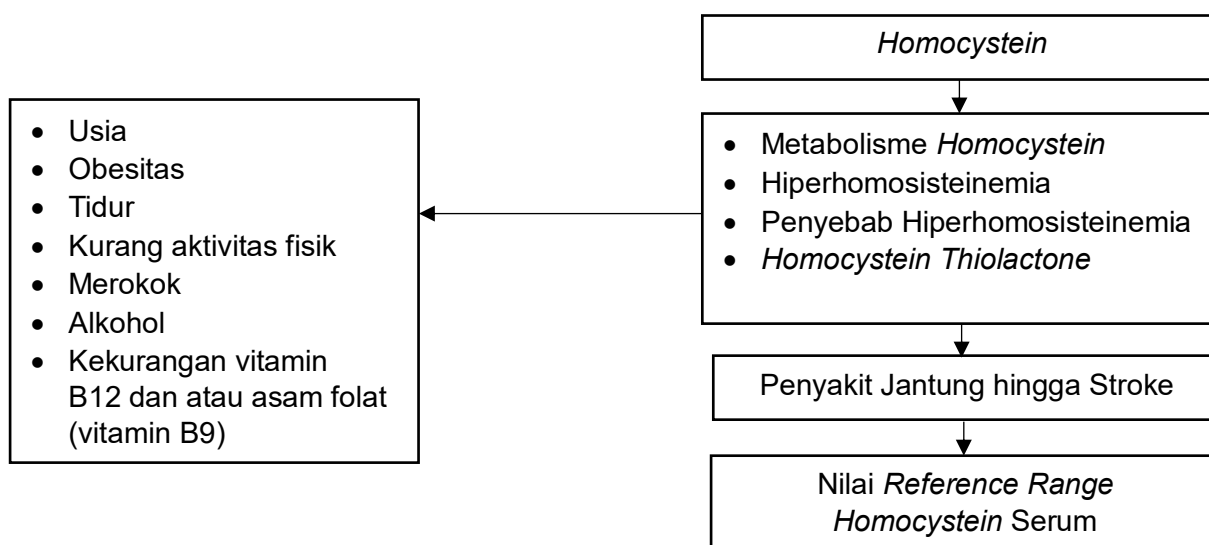
bawah 15 mmol/L dikaitkan dengan risiko penyakit ginjal yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan peningkatan kadar homosistein yang lebih tinggi.

C. REFERENCE RANGE

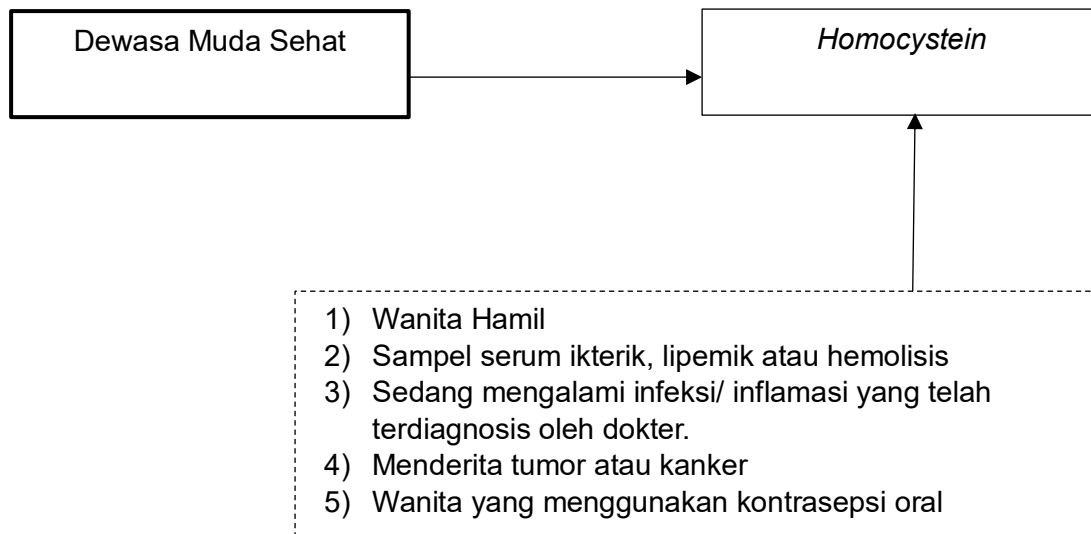
Laboratorium klinik merupakan bagian penting dari perawatan kesehatan karena laboratorium merupakan satu-satunya alat yang tersedia untuk mendiagnosis penyakit. Untuk mendiagnosis penyakit yang didapat dari laboratorium, diperlukan aturan diagnostik. Hasil laboratorium biasanya diukur dalam satuan sewa yang digunakan dokter untuk menganalisis hasil dan mencatat catatan klinis yang menunjukkan penyembuhan pasien yang lambat (Rosida & Hendriyono, 2015).

Hasil laboratorium memberikan informasi yang dapat digunakan untuk menginformasikan keputusan klinis karena sekitar 80% keputusan medis yang dibuat oleh dokter didasarkan pada data yang diperoleh dari tes laboratorium (Katayev, et al., 2010). Hasil evaluasi setiap peserta berbeda satu sama lain, sehingga diperlukan titik referensi yang ditentukan oleh pengamatan atau perubahan jenis kuantitas yang diukur secara individual (Jones G, 2013). Interval Referensi, juga dikenal sebagai Rentang Referensi, adalah rumus matematika yang didasarkan pada populasi yang ada yang terdiri dari 95% individu yang sehat atau normal (Goel et al., 2016). Memanfaatkan interval rujukan laboratorium merupakan komponen penting dari kinesiology apa pun; hal ini memberikan konteks sehingga dokter dapat menafsirkan dan mengkarakterisasikan hasil. Seberapa jauh angka tertentu berada dalam apa yang dikenal sebagai interval rujukan normal sering kali menunjukkan berapa lama intervensi atau evaluasi yang lebih lama harus dilakukan. Interval titik rujukan pertama diperkenalkan pada akhir tahun 1960-an untuk menggambarkan fluktuasi analit darah dalam populasi rujukan. Interval ini sering digunakan bersama dengan distribusi Gaussian untuk mengidentifikasi 95% nilai tengah dalam populasi rujukan. Ada variabel laboratorium yang dipengaruhi oleh faktor demografi seperti ras dan jenis kelamin, yang memerlukan penggunaan interval rujukan pipsah. Namun, tidak ada bukti biologis yang dapat menjelaskan mengapa interval rujukan harus bervariasi berdasarkan ras atau etnis, yang merupakan konstruksi sosial. Nilai rujukan umumnya disebut sebagai nilai "normal" atau "yang diharapkan".

D. KERANGKA TEORI



Gambar 4 Kerangka Teori

E. KERANGKA KONSEP

Gambar 5 Kerangka Konsep

