

TESIS

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URIN PADA
DERMATITIS ATOPIK ANAK**

**EXPRESSION OF URINARY 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE
(8-OHdG) IN CHILD ATOPIC DERMATITIS**

Disusun dan diajukan oleh

HASTUTI

P061282002



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

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URIN PADA
DERMATITIS ATOPIK ANAK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

HASTUTI

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EKSPRESI 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) URIN
PADA DERMATITIS ATOPIK ANAK**

Disusun dan diajukan oleh:

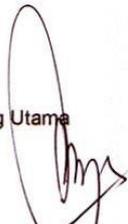
HASTUTI

Nomor Pokok : P062182002

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

Menyetujui,

Pembimbing Utama


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

Pembimbing Pendamping


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

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik


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

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc.
NIP. : 1967 0308 1999 03 1001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hastuti

Nomor Pokok : P062182002

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Ekspresi *8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG)* Urin Pada
Dermatitis Atopik Anak

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

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

Makassar, 03 Juni 2021

Yang Menyatakan



Hastuti

PRAKATA

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

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, MSc selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik yang telah menerima penulis sebagai mahasiswa untuk menempuh pendidikan magister.
2. dr. Arif Santoso, Sp. P (K), Ph.D, FAPSR, selaku Ketua Konsentrasi *Aging and Regenerative Medicine* dan Ketua Komisi Penasehat Tesis, serta dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), selaku Anggota Komisi Penasehat Tesis yang telah meluangkan waktu dan pemikiran dalam membimbing penulis hingga Tesis ini dapat terselesaikan.

3. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc, Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes, Dr.dr. Alfian Zainuddin, MKM, selaku Tim Penguji yang telah memberikan saran dan bimbingan demi kelancaran penelitian.
4. Staf Laboratorium HUMRC Ibu Handayani, yang tak terhingga dalam membimbing dan mengarahkan penulis selama kegiatan penelitian di laboratorium.
5. Seluruh dosen pengampuh yang telah mendidik, membimbing, serta membagikan ilmu dan pengalaman mereka selama penulis menempuh pendidikan Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi *Aging and Regenerative Medicine* di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
6. Seluruh staf dan jajaran tenaga pendidik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu penulis dalam memenuhi kebutuhan administrasi selama menempuh proses pendidikan.
7. Ayahanda H. Idris, almarhum ibunda, serta saudara-saudariku yang tercinta Irwan Idris, SE, Ruslan Idris, ST, dr.Fatma Idris, Sp. PK, dr. Awaluddin Idris, Umi Fahira Chaerunnisa Idris atas doa, dukungan dan semangat yang diberikan oleh penulis hingga penyelesaian Tesis ini.
8. Rekan-rekan penelitian penulis, saudari dr. Virani Andiyasari Rosa Ayu atas bantuan dan jasa yang tak terhingga dalam membantu dan mengawal proses penelitian dari awal hingga akhir.

9. Semua pihak yang tak sempat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu penulis menyelesaikan tesis ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri maupun bagi para pembaca demi pengembangan ilmu pengetahuan. Wassalam.

Makassar, 27 Mei 2021

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Hastuti', with a stylized initial 'H'.

Hastuti

ABSTRAK

HASTUTI IDRIS. *Ekspresi 8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG) Urin Pada Dermatitis Atopik Anak* (dibimbing oleh **Arif Santoso** dan **Agussalim Bukhari**)

Dermatitis Atopik (DA) adalah penyakit inflamasi kronis dan residif. DA dipengaruhi oleh peningkatan senyawa oksigen reaktif yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang berkontribusi terhadap proses penuaan pada kulit sehingga terjadi penurunan fungsi kulit. 8-hidroksi-deoksiguanosin (8-OHdG) merupakan salah satu penanda stres oksidatif yang mudah dideteksi sebagai hasil kerusakan DNA akibat radikal bebas yang berlebihan.

Penelitian ini untuk menganalisis kadar 8-OHdG pada penderita DA anak dan kontrol sehat. Penelitian ini menggunakan desain cross sectional, dengan membandingkan kadar 8-OHdG pada 80 subjek penelitian yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 40 kelompok DA anak (2-11 tahun) dan 40 kelompok kontrol sehat dengan rentang usia yang sama, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian dikumpulkan berdasarkan data klinis yang diperoleh dari kuesioner dan rekam medik. Kadar 8-OHdG urin diukur dengan metode ELISA.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar 8-OHdG urin DA dengan kontrol sehat ($p < 0.05$). Kadar rata-rata 8-OHdG urin DA lebih tinggi (1.216 ± 0.518 ng/ml) dibandingkan dengan kadar 8-OHdG urin kontrol sehat (0.625 ± 0.216 ng/ml). Kadar 8-OHdG urin anak laki-laki dengan DA lebih tinggi (1.462 ± 0.439 ng/ml) dibandingkan dengan kadar 8-OHdG urin anak perempuan dengan DA (0.970 ± 0.479 ng/ml); kadar 8-OHdG urin kelompok usia 2-5 tahun dengan DA lebih tinggi (1.463 ± 0.605 ng/ml) dibandingkan dengan kadar 8-OHdG urin kelompok usia 6-11 tahun (1.051 ± 0.380 ng/ml); dan kadar 8-OHdG urin pada DA derajat keparahan sedang lebih tinggi (1.693 ± 0.419 ng/ml) dibandingkan dengan kadar 8-OHdG urin derajat ringan (0.959 ± 0.362 ng/ml). Penderita DA anak mengekspresikan penanda stress oksidatif 8-OHdG urin lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol sehat, dan lebih jelas pada jenis kelamin laki-laki, kelompok usia 2-5 tahun, dan DA derajat keparahan sedang.

Kata kunci: dermatitis atopik, aging



ABSTRACT

HASTUTI IDRIS. *Expression of Urinary 8-Hydroxy-Deoxyguanosine (8-OHdG) in Child Atopic Dermatitis* (supervised by **Arif Santoso** and **Agussalim Bukhari**)

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and recidive inflammatory disease. AD is affected by an increase in reactive oxygen compounds that cause oxidative stress, contributing to the skin aging process resulting in decreased skin function. 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) is a marker of oxidative stress that is easily detected due to DNA damage due to excessive free radicals.

This study was to analyze 8-OHdG levels in children with AD and healthy controls. This study used a cross-sectional design, comparing 8-OHdG levels in 80 study subjects divided into two groups, namely 40 AD groups of children (2-11 years) and 40 healthy control groups with the same age range, who met the inclusion and exclusion criteria. The research sample was collected based on clinical data obtained from questionnaires and medical records. Urine 8-OHdG levels were measured by the ELISA method.

This study showed a significant difference ($p < 0.05$) between urine 8-OHdG levels in patients with AD ($1,216 \pm 0.518$ ng/ml) and healthy controls (0.625

± 0.216 ng/ml). Boys with AD urine 8-OHdG level were higher ($1,462 \pm 0.439$ ng/ml) than girls' (0.970 ± 0.479 ng/ml); urine 8-OHdG levels in age group 2 – 5 year-old with AD were higher ($1,463 \pm 0.605$ ng/ml) than age group 6-11 year-old ($1,051 \pm 0.380$ ng/ml); and urine 8-OHdG levels in moderate AD were higher ($1,693 \pm 0.419$ ng/ml) than mild AD (0.959 ± 0.362 ng/ml). Children with AD expressed significantly higher urine 8-OHdG than healthy controls, particularly in the male, age group 2 – 5 year-old, and AD with a moderate severity level.

Keywords: *atopic dermatitis, aging, urine 8-OHdG, oxidative stress*



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
E. Ruang lingkup Penelitian	6
F. Organisasi /Sistematika Penelitian	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
A. Definisi Dermatitis Atopik	8
B. Epidemiology Dermatitis Atopik.....	8

C. Etiopatogenesis Dermatitis Atopik.....	9
D. <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	12
E. Definisi Stress Oksidatif	15
F. Stres Oksidatif Pada Dermatitis Atopik	16
G. Sistem Imun Tubuh terhadap <i>Aging</i> pada Dermatitis Atopik.....	19
H. <i>Aging</i> pada Dermatitis Atopik	23
I. <i>8-Hydroxydeoxyguanosine</i> (8-OHdG) Sebagai PenandaKerusakan Oksidatif Pada Dermatitis Atopik	28
J. Manifestasi Klinis Dermatitis Atopik	31
K. Kriteria Diagnosis Dermatitis Atopik	31
L. Antioksidan.....	34
M. Kerangka Teori	40
N. Kerangka Konsep	41
O. Hipotesis.....	42
P. Definisi Operasional.....	42

BAB 3 METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	44
B. Populasi Penelitian.....	45
C. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	46
D. Perkiraan Besar Sampel	46
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	47
F. Izin Subyek Penelitian	48

G. Lokasi dan Waktu Penelitian	48
H. Waktu Penelitian	49
I. Cara Kerja	49
J. Skema Alur Penelitian.....	54
K. Teknik Pengumpulan Data	55
L. Analisis Data	55
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	57
B. Pembahasan.....	71
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	80
A. Kesimpulan	85
B. Saran	85
DAFTAR PUSTAKA.....	86
LAMPIRAN	91

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Patofisiologi dermatitis atopik	11
Gambar 2.	Sumber-sumber radikal bebas	14
Gambar 3.	Ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan	16
Gambar 4.	Hubuungan stress oksidatif, defek sawar kulit, dan inflamasi pada dermatitis atoipik	19
Gambar 5.	Tanda-tanda penuaan	23
Gambar 6.	Reaksi Guanosin hidroksilasi menjadi 8-OHdG	29
Gambar 7.	Kerangka konsep	41
Gambar 8.	Rancangan penelitian	44
Gambar 9.	Alur Penelitian	54
Gambar 10.	Kadar 8-OHdG urin pada dermatitis atopik	59
Gambar 11.	Kadar 8-OHdG urin pada kontrol sehat	60
Gambar 12.	Kadar 8-OHdG urin pada laki-laki	61
Gambar 13.	Kadar 8-OHdG urin pada perempuan	62
Gambar 14.	Kadar 8-OHdG urin pada laki-laki dan perempuan	62
Gambar 15.	Kadar 8-OHdG urin pada dermatitis atopik berdasrkan umur	63
Gambar 16.	Kadar 8-OHdG urin pada kontrol sehat berdasarkan umur	64
Gambar 17.	Kadar 8-OHdG urin pada umur 2-5 tahun	65
Gambar 18.	Kadar 8-OHdG urin pada umur 6-11 tahun	66
Gambar 19.	Kadar 8-OHdG urin pada umur 2-5 tahun dan umur 6-11 tahun	66
Gambar 20.	Kadar 8-OHdG urin pada derajat keparahan	67
Gambar 21.	Kadar 8-OHdG urin pada derajat keparahan Laki-laki dan perempuan	69
Gambar 22.	Kadar 8-OHdG urin pada Kontrol Sehat	70

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	ARTI
DA	Dermatitis Atopik
8-OHdG	8-hydroxy-deoxyguanosine
ROS	Reaktive Oxygen Species
DNA	Deoxyribonucleic Acid
Th2	T-helper-2
$\cdot\text{OH}$	Hidroksil Peroksida
$\text{O}_2^{\bullet-}$	Anion Superoksida
$\text{OH}\cdot$	Radikal Hidroksil
$\text{NO}\cdot$	Nitric Oxide
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IgE	Imunoglobulin E
Redoks	Reduksi Oksidasi
TNF	Tumor necrosis factor
$\text{OH}\cdot$	Radikal Hidroksil
LO_2	Radikal peroksil
H_2O_2	Hidrogen Peroksida
$^1\text{O}_2$	Oksigen Singlet
DA	Dermatitis Atopik
RNS	Reactive Nitrogen Species
IL	Interleukin
IFN	Interferon
EDTA	Ethylenediaminetetracetate
mtDNA	DNA mitokondria
RNAi	RNA interfering
GH	Growth hormone
IGF 1	Insulin growth factor
dG	Deoxyguanosine
G	Guanin

SOD	superoksida dismutase
GPx	Glutathione Peroxidase

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional	42
Tabel 2. Karakteristik Responden	52
Tabel 3. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada dermatitis atopik berdasarkan jenis kelamin	58
Tabel 4. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada kontrol sehat berdasarkan jenis kelamin	59
Tabel 5. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin laki-laki pada dermatitis atopik anak dan kontrol sehat	60
Tabel 6. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin perempuan pada dermatitis atopik anak dan kontrol sehat	61
Tabel 7. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada dermatitis atopik kelompok umur 2-5 tahun dan umur 6-11 tahun	62
Tabel 8. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada kontrol sehat kelompok umur 2-5 tahun dan umur 6-11 tahun	63
Tabel 9. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin umur 2-5 tahun pada dermatitis atopik dan kontrol sehat	64
Tabel 10. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin umur 6-11 tahun pada dermatitis atopik dan kontrol sehat	65
Tabel 11. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin pada dermatitis atopik berdasarkan derajat keparahan	67
Tabel 12. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin laki-laki dengan derajat keparahan pada dermatitis atopik	68
Tabel 13. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG urin perempuan dengan derajat keparahan pada dermatitis atopik	69
Tabel 14. Perbedaan ekspresi kadar 8-OHdG pada dermatitis atopik dan kontrol sehat	70

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Dermatitis Atopik (DA) merupakan salah satu penyakit kulit yang paling umum, sehingga mempengaruhi 1-3% pada orang dewasa dan 20% pada anak disebagian besar Negara diseluruh dunia (Tsuboi, I, *et al.*, 2017). DA paling sering terjadi pada anak usia dini yang disebabkan oleh beberapa faktor yaitu disfungsi sawar kulit, disfungsi sistem imun, faktor genetik, serta lingkungan. Pada kasus DA, 60% dimulai pada tahun pertama kehidupan, dan 90% dipengaruhi sebelum usia 5 tahun (Nowicki, R, *et al.*, 2015). Prevalensi DA lebih rendah pada negara agraris dengan rasio wanita lebih tinggi daripada pria. Angka kejadian DA cenderung meningkat 2-3 kali dalam satu dekade terakhir (Thohiroh, A, dan Zulkarnain, I., 2015) dan prevalensi DA bervariasi di setiap Negara (Kakkar, *et al.*, 2019). Kelompok studi dermatologi anak di Indonesia mengatakan bahwa angka kejadian DA menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit pada anak dengan jumlah kasus sebesar 23,67% (Keles, FF, *et al.*, 2016). Prevalensi dermatitis di Sulawesi Selatan cukup tinggi yaitu 53,2%, sedangkan kejadian dermatitis di Kota Makassar selama 6 tahun terakhir mengalami fluktuatif dan masuk dalam lima besar penyakit tertinggi di Kota Makassar. Pada tahun 2009 kasus dermatitis sebanyak 35.853 kasus (5,06%), dan tahun 2012 mengalami peningkatan hampir 3 kali lipat menjadi 97.3318 kasus (14,60%) (Gafur, A dan Syam,

N., 2018).

Proses penuaan terjadi pada penderita DA disebabkan oleh banyak faktor. Proses penuaan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif yang menyebabkan gangguan pada struktur dan fungsi kulit (Ji, 2016). Tanda penuaan dipengaruhi oleh ketidakstabilan genom, pemendekan telomer, perubahan epigenetik, kehilangan proteostasis, deregulasi nutrien, disfungsi mitokondria, senesens selular, pengurangan aktivitas stem sel, dan penghambatan komunikasi interseluler (Aunan, J.R., *et al* 2016).

DA adalah penyakit inflamasi kronis pada kulit, sering kambuh atau eksaserbasi (Kakkar, *et al.*, 2019). DA cenderung diturunkan dan sering terjadi pada masa balita dan anak. Eksaserbasi pada DA ditandai dengan gatal yang meningkat tanpa adanya lesi kulit yang terlihat, kulit tampak kering, lesi eczematosa dan likenifikasi (Bruker, *et al.*, 2020).

DA pada anak menggambarkan proses *aging* pada tubuh khususnya kulit. Proses *aging* pada dermatitis atopik sangat dipengaruhi oleh radikal bebas. DA merupakan suatu proses inflamasi alergi yang melibatkan spesies nitrogen reaktif (RNS) dan spesies oksigen reaktif (ROS). (singh, A *et al.*, 2019, Dewi, *et al.*, 2018). RNS dan ROS yang berlebihan dapat menyebabkan stress oksidatif yang berkaitan dengan proses penuaan (*aging*) pada kulit. Hal tersebut terjadi karena ROS dan RNS yang dihasilkan pada lokasi inflamasi alergi dapat mempercepat kerusakan

oksidatif DNA dan makromolekul lain pada kulit, sehingga mengakibatkan kerusakan struktur kulit atau penurunan fungsi kulit. ROS dan RNS yang berlebihan juga mengakibatkan kerusakan struktur kulit atau penurunan kulit, yang ditunjukkan dengan meningkatnya peradangan jaringan melalui mediator sitokin proinflamasi. Sel-sel inflamasi tersebut menyebabkan kerusakan sawar kulit, akibat dari pelepasan histamin, yang menimbulkan rasa gatal dan memicu garukan (Indraprasta, *et al*, 2016, Ji, 2016). Stres oksidatif pada DA terjadi akibat peningkatan ROS yang melebihi kapasitas antioksidan (Altika, S, dan Rahayu, SR., 2017). Kondisi tersebut menyebabkan tubuh memerlukan antioksidan untuk menangkap dan menetralkan radikal bebas sehingga reaksi lanjutan yang menyebabkan stress oksidatif dapat dihentikan, sehingga kerusakan sel dapat dihindari dan proses penyakit dapat dihentikan (Tan, *et al.*, 2018).

Pada teori penuaan tentang radikal bebas, yang kemudian diistilahkan sebagai teori stres oksidatif pada penuaan, didasarkan pada hipotesis berbasis kerusakan struktural bahwa kehilangan fungsional yang berkaitan dengan usia disebabkan oleh akumulasi kerusakan oksidatif terhadap makromolekul (lipid, DNA, dan protein) oleh RONS (Liguori, *et al.*, 2018). Selain itu, kerusakan DNA cenderung meningkat dengan bertambahnya usia, karena fungsi perbaikan menjadi kurang efisien (Fenga, *et al.*, 2017).

Antioksidan berfungsi sebagai penetralisir ROS/RNS, sehingga dapat melindungi host dari inflamasi jaringan dan menangkalkan stres

oksidatif, terutama pada penderita DA (Ji., 2016). Sistem pertahanan antioksidan terdiri atas enzimatis dan *non* enzimatis. Antioksidan enzimatis terdiri atas *Superoksida Dismutase* (SOD), *Katalase* dan *Glutathion Peroksidase* (GSH peroksidase) (Nimse and Pal., 2015), sedangkan antioksidan non-enzimatis adalah alfa tokoferol (vitamin E), asam askorbat (vitamin C), (Nimse and Pal., 2015, Liguori, *et al.*, 2018).

Stres oksidatif dapat di evaluasi dengan menggunakan biomarker stres oksidatif antara lain *malondialdehid* (MDA) untuk menilai oksidasi lipid, tetapi tidak spesifik untuk penyakit tertentu (Cui, *et al.*, 2018). *F2-Isoprostan* untuk menilai oksidasi lipid, namun memerlukan evaluasi dan metode analisis komprehensif (Milne, *et al.*, 2017). *8-hydroxy-deoxyguanosin* (8-OHdG) untuk menilai oksidasi DNA (Fenga, *et al.*, 2017).

8-OHdG merupakan produk yang relatif berlimpah dan mudah terdeteksi sebagai hasil kerusakan DNA akibat radikal bebas yang berlebihan. 8-OHdG bersifat *non* invasif, dan dapat menjadi teknik yang nyaman dilakukan dalam mengevaluasi DA, dengan demikian 8-OHdG dianggap sebagai penanda yang berguna untuk mengetahui stres oksidatif. (Indraprasta, S, *et al.*, 2016). Stres oksidatif tersebut terjadi karena radikal menyerang basa guanin pada DNA, dan membentuk 8-OHdG. Saat kerusakan oksidatif DNA diperbaiki, 8-OHdG keluar dari sel dan diekskresikan dalam urin (Shimamoto, J, *et al.*, 2019). Dari beberapa

penanda stres oksidatif, 8-OHdG yang paling banyak dipelajari atau digunakan, terutama dalam studi klinis (Tranfo, *et al*, 2019).

Pada penelitian ini tidak menggunakan darah, melainkan menggunakan urin, karena urin menunjukkan indeks keseimbangan reduksi dan oksidasi (redoks) yang terintegrasi dalam periode waktu yang lebih lama dibandingkan dengan darah (Il'yasofa, *et al.*, 2013). Selain itu, urin merupakan bahan biologis yang ideal untuk menilai stress oksidatif dan dilakukan secara non invasif. Salah satu hasil kerusakan dan perbaikan DNA yang deliminasi oleh enzim repair yang disebabkan oleh stress oksidatif akan dikeluarkan melalui urin, yang menggambarkan kerusakan oksidatif pada tubuh. Dan juga pengambilan sampel urin tidak menimbulkan intervensi atau rasa sakit pada anak (Indraprasta, *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk meneliti sejauh mana gambaran kadar 8-OHdG urin pada DA anak untuk kelompok kasus dan kontrol sehat, sehingga dapat memberi gambaran mengenai hubungan kadar 8-OHdG pada kedua variabel tersebut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana gambaran kadar *8-hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin yang merupakan marker stres oksidatif pada anak dengan dermatitis atopik?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada anak dengan dermatitis atopik.
2. Untuk mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada kontrol sehat.
3. Untuk membandingkan gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada anak dengan dermatitis atopik dan kontrol sehat.
4. Untuk mengetahui gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) pada derajat keparahan dermatitis atopik.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan :

1. Dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan dan menjadi bahan bacaan tentang gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin anak dengan dermatitis atopik.
2. Mengetahui hubungan *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) urin pada anak dengan dermatitis atopik.
3. Dapat digunakan sebagai penelitian selanjutnya.

E. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik. Melalui pengumpulan dan pengolahan data sehingga dapat menggambarkan kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) dalam urin.

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

1. Penelitian dilakukan pada suatu populasi umur dengan diagnosis dermatitis atopik. Penelitian menggunakan sampel urin, yang diperoleh dari lokasi penelitian rumah sakit jejaring dan puskesmas di Makassar.
2. Hasil penelitian yang diperoleh, selanjutnya dianalisis untuk melihat gambaran kadar *8-Hydroxy-deoxyguanosine* (8-OHdG) dalam urin.

F. Organisasi/Sistematika Penelitian

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

1. Dimulai dari Bab Pendahuluan, terdiri dari 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 pengolahan data dan analisis data.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik merupakan suatu peradangan pada kulit yang bersifat kronis dan residif, yang ditandai dengan kelainan kulit berupa gatal, papul, ekskoriiasi dan likenifikasi (Bruker, *et al.*, 2020, Evina, B., 2015). Sebagian besar DA didapatkan pada pasien dengan diatesis atopik. Diatesis atopik yaitu riwayat pribadi atau keluarga yang meliputi asma bronkial, konjungtivitis, dan rinitis. (Indraprasta, *et al.*, 2016).

B. Epidemiologi Dermatitis Atopik

Dermatitis Atopik (DA) menjadi salah satu penyakit kulit yang paling umum, sehingga mempengaruhi 1-3% orang dewasa dan 20% anak-anak di sebagian besar negara di seluruh dunia (Tsuboi, I, *et al.*, 2017). DA paling sering dimulai pada anak usia dini, karena beberapa faktor antara lain disfungsi sistem imun, faktor genetik, lingkungan dan disfungsi sawar kulit. Pada kasus DA, 60% dari semua kasus dimulai pada tahun pertama kehidupan, dan 90% dipengaruhi sebelum usia 5 tahun (Nowicki, R, *et al.*, 2015). Prevalensi lebih rendah pada negara agraris dengan rasio wanita lebih tinggi daripada pria. Insiden cenderung meningkat 2-3 kali dalam dekade terakhir (Thohiroh, A, dan Zulkarnain, I., 2015) dan prevalensi DA pada setiap negara bervariasi (Kakkar, *et al.*, 2019). Kelompok studi dermatologi anak di Indonesia mengatakan bahwa angka kejadian DA menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit pada anak

dengan jumlah kasus sebesar 23,67% (Keles, FF, *et al.*, 2016). Prevalensi dermatitis di Sulawesi Selatan cukup tinggi yaitu 53,2%, sedangkan kejadian dermatitis di Kota Makassar selama 6 tahun terakhir mengalami fluktuatif dan masuk dalam lima besar penyakit tertinggi di Kota Makassar. Pada tahun 2009 kasus dermatitis sebanyak 35.853 kasus (5,06%), dan tahun 2012 mengalami peningkatan hampir 3 kali lipat menjadi 97.3318 kasus (14,60%) (Gafur, A dan Syam, N., 2018).

C. Etiopatogenesis Dermatitis Atopik

Etiopatogenesis DA belum diketahui secara pasti, namun secara umum dipengaruhi oleh interaksi kompleks gangguan fungsi sawar kulit, kelainan sistem imun, genetik, dan faktor-faktor lain termasuk keadaan lingkungan (Kakkar, *et al.*, 2019).

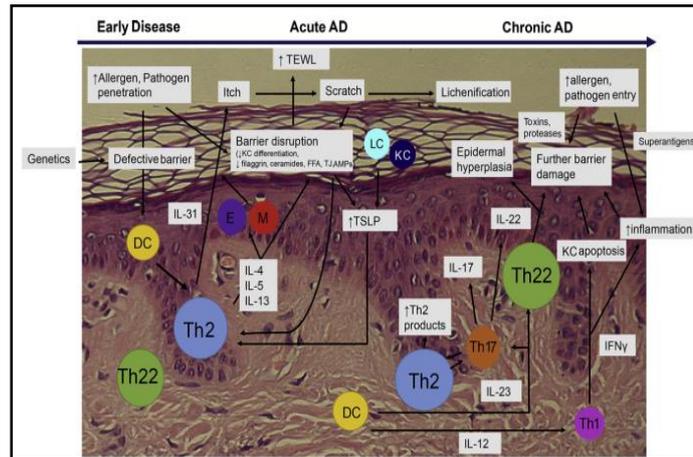
1. Faktor Genetik

Alergen makanan dapat menjadi pemicu utama DA pada awal kehidupan, setelah itu peran aeroallergens lingkungan menjadi lebih penting dan dapat dikaitkan dengan sensitasi respirasi. Mode pewarisan dan gen yang terlibat tidak jelas. Filaggrin merupakan protein penting yang berikatan dengan keratin yang terkait dengan diferensiasi keratinosit, penting untuk menjaga integritas sawar kulit. Terdapat penurunan produksi filaggrin karena defek genetik yang menyebabkan disfungsi sawar kulit dan hilangnya air transepidermal yang menyebabkan eksim. Hal ini menyebabkan peningkatan

penetrasi alergen ke dalam kulit kemudian mengakibatkan sensitisasi alergi, asma, dan *hayfever* (Kakkar, *et al.*, 2019).

2. Respon Imunologi

Barier kulit yang rusak memungkinkan penetrasi alergen atau patogen, kemudian mengaktifkan sel dendritik (*DC*) untuk menginduksi proliferasi *Th2*. Sel-sel *Th2* menghasilkan sitokin yang mengganggu ekspresi protein struktural dan mengganggu produksi lipid, menghasilkan gangguan barier lebih lanjut dan mengurangi hidrasi kulit pada lesi akut. Sel *mast* (*M*) dan eosinofil (*E*) yang diaktifkan oleh sitokin *Th2* melepaskan histamin yang berkontribusi terhadap pruritus dan inflamasi. *IL-31* yang merupakan sitokin *Th2* berkontribusi terhadap timbulnya pruritus yang melanggengkan gangguan barier. Keratinosit teraktivasi (*KC*) menginduksi ekspresi limfopoietin stroma timus (*TSLP*) sehingga memperkuat respon *Th2*. Pada penyakit kronis respon *Th2* yang intensif berkontribusi terhadap terjadinya hiperplasia lapisan epidermis dan disfungsi barier yang berlanjut. Aktivasi interferon (*IFN*)- γ yang memproduksi sel *Th1* menghasilkan peningkatan inflamasi, apoptosis *KC*, dan kerusakan sawar kulit. Pada DA kronis, barier yang lemah memungkinkan alergen atau penetrasi patogen yang berkelanjutan dan kerusakan kulit secara langsung, serta secara tidak langsung melalui aktivasi imunitas. *AMP* : antimikroba peptida; *FFA* : asam lemak bebas; *LC* : sel Langerhans; *TJ* : *Tight Junction* (Malik, K, *et al.*, 2017).



Gambar 1. Patofisiologi Dermatitis Atopik (Malik, K, *et al.*, 2017).

3. Disfungsi Sawar Kulit

Epidermis berfungsi sebagai pertahanan utama dan bertindak sebagai biosensor bagi lingkungan eksternal. Kelainan pada sawar kulit mendorong masuknya patogen, alergen, dan lingkungan lainnya yang mudah (toksin, iritan, dan polutan) dan sekarang dianggap sebagai mekanisme utama terjadinya DA. Selain itu agen infeksi yang paling sering terlibat dalam DA adalah *staphylococcus aureus*, yang terdapat pada 90% penderita DA. Fungsi sawar kulit terganggu pada DA akibat dari berbagai kelainan yang menyebabkan defek sawar termasuk berkurangnya lipid (mis., *ceramide* dan *sphingosine*). Secara klinis fungsi sawar kulit terganggu pada kulit atopik menyebabkan peningkatan kehilangan air transepidermal dan peningkatan penetrasi iritasi, alergen, dan mikroba (Kapur, *et al.*, 2018., Kakkar, *et al.*, 2019).

4. Faktor *Host* dan Lingkungan

Adanya sensitisasi dan alergi makanan di awal kehidupan telah dilaporkan pada kasus dermatitis atopik berat. Sekitar 50-70% anak-anak dengan onset dini pada DA sensitif terhadap satu atau lebih alergen seperti susu sapi, telur ayam, dan kacang tanah makanan yang paling sering terlibat, selain itu tungau debu rumah, serbuk sari, dan hewan peliharaan. (Kakkar, *et al.*, 2019).

D. *Reactive Oxygen Species (ROS)*

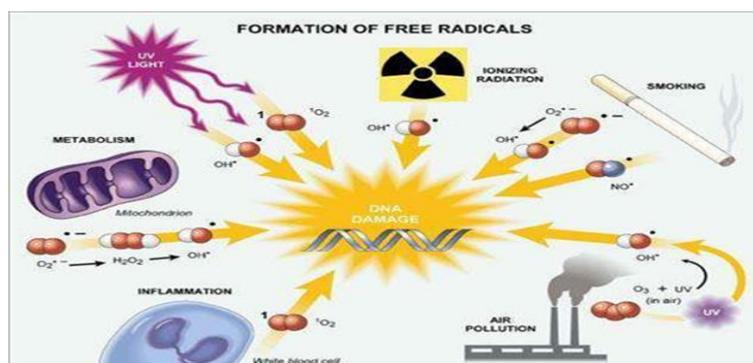
Radikal bebas merupakan molekul yang relative tidak stabil. Untuk memperoleh kestabilannya, maka molekul yang bersifat reaktif tersebut akan mencari pasangan elektronnya, sehingga disebut juga sebagai *reactive oxygen species (ROS)* (Simanjuntak, E dan Zulham.,2019). Mekanisme kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas dapat terjadi stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel. Selain itu, reaksi oksidasi yang melibatkan radikal bebas ini dapat merusak membran sel normal di sekitarnya dan merusak komposisi DNA sehingga dapat menyebabkan terjadinya suatu mutasi, yang menyebabkan terjadinya penyakit (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Hussain, *et al.*, 2016).

Radikal bebas dapat berada di dalam tubuh karena adanya hasil samping dari proses oksidasi pada respirasi sel, pensinyalan sel, dan peradangan (Utami, *et al.*, 2018). Radikal bebas dalam tubuh cukup banyak yang terdiri atas ROS dan RNS (Tranfo *et al.*, 2019, Singh, A, *et al.*, 2019). Radikal bebas dalam bentuk ROS banyak dalam tubuh, karena

90% O_2 pada tubuh manusia digunakan oleh mitokondria untuk menghasilkan energi. Pada proses ini akan terbentuk ROS akibat pengolahan O_2 yang tidak sempurna. Walaupun ROS memiliki efek berbahaya bagi tubuh, tetapi ROS juga memiliki manfaat terhadap sistem metabolisme tubuh. Stress oksidatif yang terjadi dalam tubuh merupakan efek berbahaya yang ditimbulkan akibat jumlah ROS yang berlebihan di dalam tubuh (Utami, *et al.*, 2018).

ROS dapat diproduksi oleh beberapa sumber endogen dan eksogen. ROS endogen terbentuk dari hasil metabolisme sel normal seperti respirasi sel, pensinyalan sel, dan peradangan. ROS endogen ini dihasilkan melalui jalur reaksi enzim, seperti *Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat* (NADP), *Mieloperoksidase* (MPO), *Xanthine Oksidase* (XO), dan *Eosinofil Peroksidase* (EPO) (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Parwata., 2016). ROS yang diproduksi secara endogen adalah oksigen bebas antara lain *radikal hidroksil* ($OH\bullet$), *anion superoksida* ($O_2^{\bullet-}$), *hidrogen peroksida* (H_2O_2) dan *oksigen singlet* (1O_2). RNS yang dihasilkan berupa *nitrit oksida* (NO) (Tranfo *et al.*, 2019, Singh, A, *et al.*, 2019). Radikal bebas yang paling banyak terbentuk di dalam tubuh adalah superoksida ($O_2^{\bullet-}$). Superoksida ini akan diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Hidrogen peroksida selanjutnya diubah menjadi radikal hidroksil ($OH\bullet$). Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan. *Oxygen singlet* adalah O_2 yang mempunyai satu elektron yang tidak

berpasangan di orbit luarnya dan memiliki tingkat energi lebih besar, sehingga membentuk O_2 yang lebih reaktif. *Oxygen singlet* memiliki dua pilihan yaitu mentransfer energi ke sekitarnya atau terus membentuk *oxygen spesies* yang lebih reaktif. Anion superoksida dibentuk bila satu elektron ditambahkan pada atom oksigen. Hidrogen peroksida dibentuk bila O_2 mendapat elektron lain ditambahkan dua atom oksigen dan dua atom hidrogen. Hidrogen peroksida menyebabkan kerusakan sel, apabila satu elektron ditambahkan lagi maka akan terbentuk hidroksil yang merupakan bentuk oksidan paling reaktif dan memiliki afinitas paling tinggi (Andarina, R., dan Djauhari, T., 2017, Parwata., 2016). Sedangkan ROS eksogen berasal dari paparan zat atau lingkungan seperti UV, polutan, asap rokok, alergen dan zat karsinogenik (Ji.,2016).



Gambar 2. Sumber-sumber radikal bebas (Parwata., 2016)

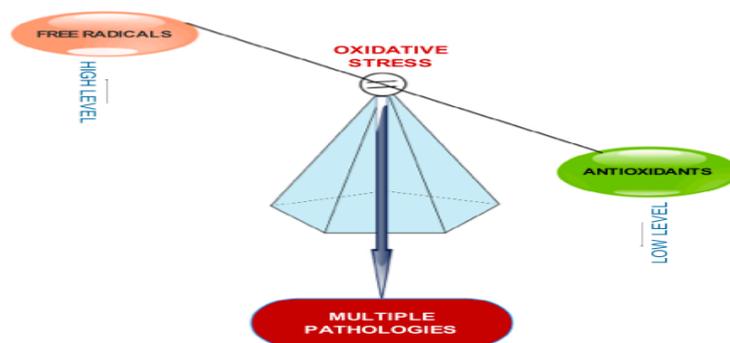
Selain itu, radikal bebas juga dapat dihasilkan pada proses inflamasi yaitu pada proses perubahan NADPH menjadi NADP dengan katalis NADPH oksidase. Dalam proses ini terjadi kebocoran O_2 yang selanjutnya berubah menjadi radikal superoksida ($O_2^{\bullet-}$), yang dapat merangsang terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6

(Parwata., 2016). Peningkatan ROS pada DA menyebabkan gangguan pada sawar kulit, sehingga mengakibatkan masuknya patogen, alergen, iritan dan polutan. Peningkatan ROS tersebut dapat memicu proses inflamasi serta pelepasan histamin yang menimbulkan rasa gatal dan memicu garukan sehingga menyebabkan kerusakan fungsi sawar kulit (Ji., 2016). Selain itu, gangguan sawar kulit tersebut juga menyebabkan berkurangnya lipid (*ceramide* dan *spingosine*), peningkatan kehilangan air transepidermal dan peningkatan penetrasi iritasi (Kakkar, et al., 2019).

E. Definisi Stres Oksidatif

Stres oksidatif didefinisikan sebagai pembentukan oksidan dalam sel-sel tubuh manusia yang secara akut atau kronis melebihi kapasitas pertahanan antioksidan. Oksidan, termasuk radikal bebas (spesies yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan) (Ji., 2016, Tan, LB., 2018). Stres oksidatif dapat menyebabkan inflamasi (peradangan) kronis. Inflamasi adalah mekanisme pertahanan alami terhadap patogen dan dikaitkan dengan banyak penyakit patogen seperti infeksi mikroba dan virus, paparan alergen, radiasi dan bahan kimia beracun, penyakit autoimun dan kronis, obesitas, konsumsi alkohol, dan merokok. Banyak penyakit kronis yang dikaitkan dengan produksi ROS yang meningkat sehingga menghasilkan stres oksidatif dan oksidasi protein. Stres oksidatif dapat mengaktifkan berbagai faktor transkripsi, yang mengarah pada ekspresi diferensial dari beberapa gen yang terlibat dalam jalur inflamasi (Hussain, et al, 2016).

Reperfusion Injury adalah suatu keadaan yang diakibatkan oleh jumlah oksigen yang menurun dan nutrisi yang disebabkan oleh stress oksidatif, sehingga terjadi kerusakan jaringan. Kurangnya asupan antioksidan eksogen dapat mengganggu proses metabolisme lemak dan protein yang ada didalam tubuh akibat produksi radikal bebas yang berlebihan. Kondisi tersebut memerlukan senyawa antioksidan yang berperan penting dalam menetralsir serta menangkap ROS atau radikal bebas, sehingga kerusakan sel yang terjadi akibat dari stress oksidatif dapat dihentikan dan proses penyakit dapat dihindari. (Parwata., 2016, Li *et al.*, 2016).



Gambar 3. Ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan (Ighodaro and Akinloye., 2018).

F. Stres Oksidatif Pada Dermatitis Atopik

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia. Kulit melindungi tubuh dari paparan eksternal, seperti bahan kimia, polutan lingkungan, dan alergen. Oleh karena itu, kulit merupakan target utama dari stres oksidatif karena spesies reaktif yang terus-menerus dihasilkan

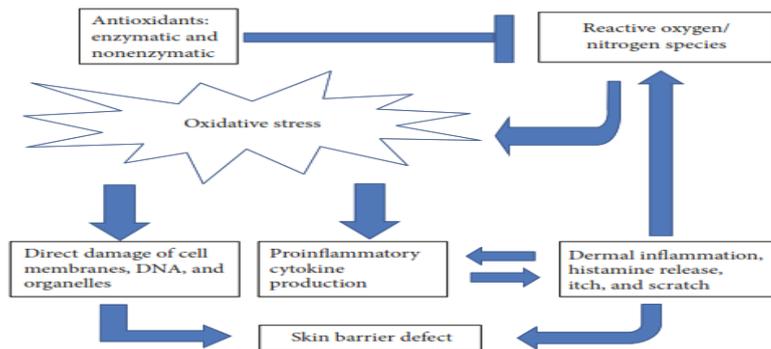
dalam keratinosit sebagai respons terhadap agen pro *oxidant* lingkungan dan endogen. Aktivitas fisik dan stres psikologis juga dapat membuat stres oksidatif pada kulit. Radikal bebas yang dihasilkan selama metabolisme normal adalah bagian integral dari fungsi kulit normal dan biasanya tidak membahayakan karena mekanisme intraseluler dapat mengurangi efek kerusakan pada kulit (Ji., 2016).

Dermatitis atopik pada anak menggambarkan proses *aging* pada tubuh khususnya kulit. Proses *aging* pada dermatitis atopik sangat dipengaruhi oleh radikal bebas. Dermatitis atopik pada anak merupakan suatu proses inflamasi alergi yang melibatkan spesies nitrogen reaktif (RNS) dan spesies oksigen reaktif (ROS) (Singh, A, *et al.*, 2019, Dewi, *et al.*, 2018). ROS yang diproduksi oleh sumber endogen seperti respirasi sel, pensinyalan sel dan inflamasi. Sedangkan ROS eksogen seperti radiasi ultraviolet (UV), polutan, asap rokok, alergen, dan zat karsinogenik (Tranfo, *et al.*, 2019). ROS dapat berupa oksigen singlet (1O_2), hidrogen peroksida (H_2O_2), anion superoksida ($O_2 \bullet$), radikal hidroksil ($OH \bullet$). RNS yang dihasilkan berupa nitrit oksida (NO) (Singh, A, *et al.*, 2019).

ROS dan RNS yang berlebihan dapat menyebabkan stres oksidatif yang berkaitan dengan proses *aging* (penuaan) pada kulit. Hal tersebut terjadi karena ROS dan RNS yang dihasilkan pada lokasi inflamasi alergi dapat mempercepat kerusakan oksidatif DNA dan makromolekul lain pada kulit, sehingga mengakibatkan kerusakan struktur kulit atau penurunan

fungsi kulit. ROS dan RNS yang berlebihan juga mengakibatkan kerusakan struktur kulit atau penurunan kulit, yang ditunjukkan dengan meningkatnya peradangan jaringan melalui mediator sitokin proinflamasi. Sel-sel inflamasi menyebabkan kerusakan sawar kulit, akibat dari pelepasan histamin, yang menimbulkan rasa gatal dan memicu garukan (Indraprasta, *et al*, 2016, Ji, 2016),

Stres oksidatif akibat peningkatan ROS yang berkepanjangan dapat meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan kulit dan secara langsung menyebabkan kerusakan epitel keratinosit oleh kerusakan DNA, kerusakan struktur membran sel melalui oksidasi lipid. Salah satu lipid terpenting yang terlibat dalam mempertahankan penghalang kulit yang utuh adalah *ceramide*. Molekul-molekul ini terdiri dari *sphingosine* dan asam lemak dan diproduksi selama keratinisasi di stratum korneum. Penghalang epidermis yang utuh memiliki fungsi dalam membatasi masuknya alergen dan agen infeksi dan mencegah kehilangan air transepidermal. Jika penghalang kulit terganggu mengakibatkan peningkatan penetrasi alergen ke dalam kulit, kemudian mengakibatkan sensitisasi alergi (Ji., 2016, Kakkar, *et al.*, 2019).



Gambar 4. Hubungan Stres Oksidatif, Defek Sawar Kulit, dan Inflamasi pada Dermatitis Atopik (Ji., 2016).

Selain itu, stres oksidatif pada DA juga dapat meliputi stres psikologis yang sering terjadi, sebagai polutan sosial, yang menyebabkan abnormalitas sawar kulit. Hal ini terjadi karena stres psikologis menginduksi peningkatan kortikosteroid endogen, yang pada gilirannya mengganggu fungsi penghalang dan stratum korneum serta pertahanan antimikroba epidermal. (Kakkar, *et al* 2018, Ji., 2016). Peningkatan ROS yang melebihi kapasitas antioksidan akan menimbulkan stres oksidatif (Altika, S, dan Rahayu, S., 2017).

G. Sistem Imun Tubuh Terhadap *Aging* Pada Dermatitis Atopik

Sistem imunitas pada manusia dibentuk sejak awal kehidupan. Sistem imunitas akan terus berkembang seiring dengan penambahan usia seseorang. Sistem imunitas tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA; mencegah infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lain; serta menghasilkan antibodi (sejenis protein yang disebut imunoglobulin) untuk memerangi serangan bakteri dan virus

asing ke dalam tubuh (Unawekla V J, et al, 2018, Carr and Maggini, 2021).

Sistem imun mencakup dua bagian yaitu sistem imun bawaan atau non-adaptif (*innate* atau non spesifik) dan sistem imun didapat atau adaptif (*acquired* atau spesifik). Sistem imun bawaan merupakan mekanisme pertahanan melawan patogen yang masuk kedalam tubuh, sedangkan sistem imun didapat berperan sebagai pertahanan tubuh tahap kedua (Wasilyastuti, W., et al 2020).

- **Sistem Imun Bawaan atau *Non-Adaptif (Innate Immune System)***

Sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil) merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun bawaan/non-spesifik ini. Sel-sel ini berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sel T dan pada sistem imun adaptif. Sel-sel ini disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC). Contoh APC yang lain adalah sel dendritik yang paling efektif dalam mengaktifkan dan mengawali respons imun seluler (Wasilyastuti, W., et al 2020).

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

Limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun adaptif/spesifik ini. Sistem imun adaptif ini terdiri dari respons imun humoral dan seluler (Wasilyastuti, W., et al 2020).

Anak usia dibawah lima tahun (balita) merupakan kelompok usia yang rentan terhadap virus dan bakteri pathogen. Hal ini disebabkan pada

masa anak-anak, jaringan limfoid yang ada diseluruh tubuh belum bekerja secara optimal sehingga resiko pada anak mengalami penyakit infeksi lebih tinggi meskipun sistem imun dalam tahap pematangan (Furi K.A. et al, 2019).

Proses *aging* Penuaan (*aging*) dikaitkan dengan sejumlah besar perubahan fungsi imunitas tubuh, terutama penurunan *Cell Mediated Immunity* (CMI) atau imunitas yang diperantarai sel. Fungsi sistem imun tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai bertambahnya umur. Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan terhadap kemampuan imunitas, produksi immunoglobulin, dan kecepatan respon imun dalam melawan penyakit, sehingga meningkatkan resiko terserang penyakit seperti infeksi, kanker, jantung koroner, kelainan autoimun atau penyakit kronik lainnya. (Prahasanti K, 2019).

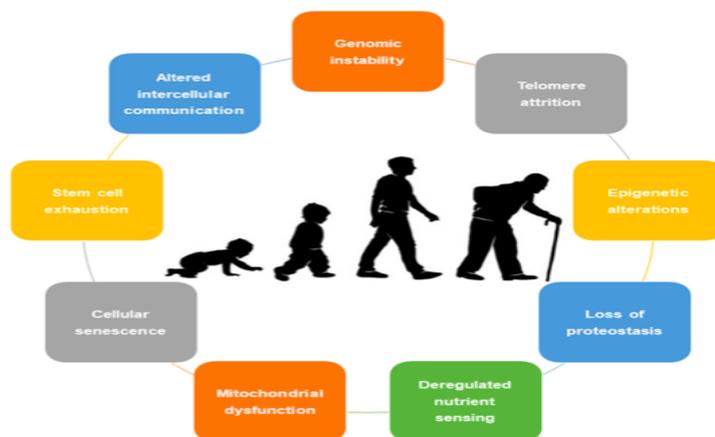
Pada tubuh manusia terdapat banyak jumlah sel T. Namun, dengan seiring bertambahnya usia, respon imun bereaksi lebih lambat dikarenakan jumlah sel T yang berkurang, banyak sel T kehilangan fungsi dan kemampuannya dalam melawan penyakit. Bahkan proses *aging* juga menyebabkan tubuh kehilangan kemampuan untuk membedakan benda asing yang masuk kedalam tubuh atau memang benda itu bagian dari dalam tubuhnya sendiri (*autobody immune*). Hal ini memberi dampak bagi tubuh untuk menghasilkan autoantibodi yaitu antibodi yang melawan antigennya sendiri yang akan mengarah pada penyakit autoimun. Hilangnya efektivitas sistem imun, dapat disebabkan oleh perubahan

kompartemen sel T yang terjadi sebagai hasil involusi timus untuk menghasilkan interleukin 10 (IL-10). Pertambahan usia, juga menyebabkan kapasitas sel T untuk menghasilkan IL-2 menurun untuk melawan antigen. Jika produksi IL-2 sedikit atau sel T tidak dapat berespon dengan IL-2, maka fungsi sel T rusak. Respon limfosit atau sel T *helper* diatur oleh sitokin, yang dibedakan atas 2 jenis yaitu Th-1 dan Th-2. Respon antibodi biasanya diperoleh dari Th-2 sitokin. Sehingga perubahan produksi sitokin akan merubah imunitas *Cell Mediated Immunity* (CMI) (Prahasanti K, 2019).

Pada pasien DA terjadi melalui reaksi imunologi yang diperantarai oleh sel –sel yang berasal dari sumsum tulang (Evina, B.,2015). Reaksi imunologi tersebut akan menyebabkan peningkatan jumlah eosinofil dan kadar IgE, hal ini berhubungan dengan mekanisme imunologi dan seluler yang berperan penting pada dalam patogenesis DA (Ji.,2016). Agen infeksi yang paling sering terlibat dalam AD adalah *Staphylococcus Aureus* (*S. aureus*). Respon imun bawaan yang rusak juga tampaknya berkontribusi pada peningkatan infeksi bakteri dan virus pada pasien dengan AD. Faktor ini mengarah pada respons sel T pada kulit yang didominasi T helper-2 (th2) dan T helper (th1) dengan pelepasan kemokin yang dihasilkan dan sitokin proinflamasi (misalnya, IL-4, IL -5 dan faktor nekrosis tumor) yang menunjukkan produksi immunoglobulin (IgE) dan respon inflamasi sistemik yang mengarah pada peradangan kulit (Kapur, S.,*et al* 2018).

H. Penuaan (*Aging*) pada Dermatitis Atopik

Penuaan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis secara progresif menyebabkan gangguan fungsi/struktur kulit. Kerusakan ini merupakan faktor utama risiko untuk patologi penyakit. Tanda penuaan yang pada setiap orang berbeda, dipengaruhi oleh ketidakstabilan genom, pemendekan telomer, perubahan epigenetik, kehilangan proteostasis, deregulasi nutrien, disfungsi mitokondria, senesens selular, pengurangan aktivitas stem sel, dan penghambatan komunikasi interseluler (Aunan, J,R., *et al* 2016).



Gambar 5. Tanda-tanda Penuaan (Marques,A,R., *et al* 2018).

1. Ketidakstabilan Genom

Ketidakstabilan genom merupakan akumulasi kerusakan genetik. Integritas dan stabilitas DNA dipengaruhi oleh sumber eksogen dan juga sumber endogen, termasuk kesalahan replikasi DNA dan ROS. Kerusakan genetik berupa mutasi titik, translokasi, pemendekan telomer, dan gangguan gen yang disebabkan integrasi virus. Pada DNA terdapat mekanisme perbaikan untuk meminimalisir

kerusakan, seperti memperbaiki kerusakan yang ditimbulkan ke DNA inti, menjaga panjang dan fungsi telomer, dan menjaga integritas DNA mitokondria (mtDNA) (Marques,A,R., *et al* 2018, Aunan, J,R., *et al* 2016).

2. Pemendekan Telomer

Akumulasi kerusakan DNA mempengaruhi genom atau kromosom, seperti telomere yang sangat rentan terhadap kerusakan. Telomer terletak di bagian paling ujung DNA yang dapat berulang. Pada telomer terdiri dari urutan heksamer CCCTAA pada lagging strand dan leading strand pada urutan heksamer TTAGGG. dengan urutan heksamer TTAGGG. Telomer menjadi pendek setiap terjadi pembelahan sel. Pemendekan telomer secara progresif, menyebabkan terjadinya proses penuaan sel. Panjang telomer pada setiap pembelahan akan diperbaiki oleh enzim telomerase. Panjang telomere berkurang seiring bertambahnya umur . (Aunan, J,R., *et al* 2016).

3. Perubahan Epigenetik

Epigenetik mempengaruhi perubahan fenotip/ekspresi gen melalui mekanisme perubahan pada sekuens DNA. Fenomena epigenetik antara lain metilasi DNA, modifikasi histone, dan RNAi (post-transkripsi alterasi gen). Pada tubuh banyak mengandung gugus Cytosin (C) dan Guanin (G) yang biasa disebut dengan CpG island. Metilasi terjadi pada proses transkripsi, yaitu dengan penambahan gugus metil. Metilasi terjadi pada daerah yang banyak mengandung gugus CG.

Daerah yang tidak mengalami metilasi, dikenali sebagai DNA asing, dihancurkan sebagai proses pertahanan diri. Metilasi ini terjadi pada gugus Cytosin (Aunan, J,R., *et al* 2016).

Modifikasi histone adalah protein histone yang membantu DNA untuk melilit sebanyak dua kali. Modifikasi histone terjadi pada proses transkripsi, yang hanya mempengaruhi modifikasi ikatan histone, dan tidak mempengaruhi gugus metil. (Aunan, J,R., *et al* 2016).

RNA Interfering (RNAi) yaitu RNA yang mengganggu RNA messenger. Proses ini terjadi pada tahapan translasi, pada saat mRNA sudah selesai ditranskripsikan/dihasilkan. Pada proses ini ada nukleotida yang menempel sempurna akan dipotong dan tidak terjadi proses translasi protein, nukleotida yang hanya menempel sebagian disebabkan oleh adanya protein yang tidak komplementer, maka mRNA ini tidak akan dapat dibaca oleh ribosom karena merupakan double stranded, yang akan menyebabkan protein tidak dapat masuk, sehingga tidak akan terjadi sintesis protein (Marques,A,R., *et al* 2018, aunan, J,R., *et al* 2016).

4. Kehilangan Proteostasis

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

dengan usia, sehingga sel kehilangan kemampuan menghilangkan protein yang gagal melipat dan membentuk agregat dari waktu ke waktu (Aunan, J.R., *et al* 2016).

5. Deregulasi Nutrien

Pada tubuh memiliki *Insulin Growth Factor* (IGF1) dan *Growth Hormone* (GH). IGF 1 diproduksi sebagai respon dari GH. Proses signaling dari IGF sama dengan signaling pada insulin yaitu IGF akan menginformasikan pada sel mengenai keberadaan glukosa. Karena persamaan itu proses signaling ini dikenal sebagai IIS (*Insulin and IGF-1 Signalling*), yang merupakan salah satu proses penuaan dari sel (Otin, C,L., *et al* 2013).

6. Disfungsi Mitokondria

Teori penuaan mitokondria sel menjelaskan bahwa disfungsi progresif mitokondria yang terjadi bersamaan dengan penuaan sel dapat meningkatkan produksi ROS, yang mengakibatkan kerusakan mitokondria dan kerusakan sel. Konsentrasi ROS akan meningkat seiring dengan tingkat stress pada sel. Disfungsi mitokondria dapat berkontribusi dalam penuaan sel tanpa harus melibatkan ROS. Disfungsi mitokondria menyebabkan defisiensi mitokondria yang dapat mempengaruhi signaling apoptosis dengan cara meningkatkan kecenderungan mitokondria untuk menjadi permeable sebagai respon dari stres dan memicu reaksi inflamasi dengan mengaktivasi ROS dan inflamosome, dan dapat memberikan dampak besar bagi komunikasi

antar sel dengan mempengaruhi retikulum endoplasma dan membran luar mitokondria (Aunan, J,R., *et al* 2016, Otin, C,L,, *et al* 2013).

7. Senesens Selular

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

J,R., *et al* 2016).

8. Pengurangan Aktivitas Sel Stem

Berkurangnya aktivitas regenerasi sel merupakan salah satu ciri utama penuaan sel. Misalnya berkurangnya hematopoiesis akan menyebabkan hilangnya produksi sel imun adaptif. Pemendekan telomere juga berkontribusi dalam berkurangnya aktivitas sel stem ketika terjadi penuaan di banyak jaringan (Aunan, J,R., *et al* 2016).

9. Penghambatan Komunikasi Interselular

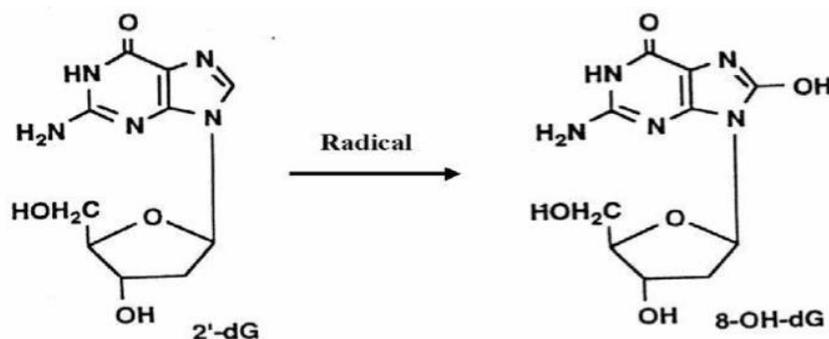
Penuaan juga dapat mempengaruhi komunikasi intraselular. Penghambatan komunikasi intraselular biasa disebut *inflammaging* atau inflamasi yang disebabkan oleh akumulasi kerusakan jaringan, kegagalan pengenalan patogen oleh sistem imun, atau respon patofagi defektif (Aunan, J,R., *et al* 2016).

I. 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHDG) Urin Sebagai Penanda Kerusakan Oksidatif

Senyawa *8-Hydroxy-deoksyguanosin* (8-OHdG) adalah Modifikasi basa DNA yang diinduksi ROS karena serangan radikal hidroksil (Fenga,C, *et al.*, 2017). Beberapa penyakit berhubungan dengan terjadinya peningkatan kadar 8-OHdG yang disebabkan oleh radikal bebas. (Parwata, 2016). Asam nukleat sebagai bahan genetik dasar yang memainkan peran penting dalam sintesis protein. Setiap kesalahan yang terjadi pada template DNA/messenger RNA pada akhirnya mengarah

pada produksi protein abnormal. Kerusakan DNA terjadi melalui lesi guanin. Guanin adalah target radikal bebas yang sangat rentan terhadap oksidasi dari keempat nukleotida DNA, karna memiliki potensi redoks (reaksi reduksi oksidasi yang rendah) (Sing, *et al.*, 2019). Selain itu, kerusakan DNA cenderung meningkat dengan bertambahnya usia, karena fungsi perbaikan menjadi kurang efisien (Fenga, *et al*, 2017).

DNA mengandung guanin (G) disebut *deoxyguanosine* (dG), dimana akan berubah menjadi 8-OHdG ketika karbon-8 teroksidasi oleh radikal bebas yang diakibatkan oleh stres oksidatif, kerusakan DNA terjadi terus-menerus dan diubah secara oksidatif. Stres oksidatif menyerang basa guanin pada DNA dengan mudah dan membentuk 8-OHdG. Saat kerusakan oksidatif DNA diperbaiki, 8-OHdG akan keluar dari sel dan diekskresikan dalam urin (Shimamoto, J, *et al.*, 2019).



Gambar 6. Reaksi Guanosin hidroksilasi menjadi 8-OHdG
(Parwata., 2016).

8-OHdG telah dievaluasi penggunaannya sebagai penanda kerusakan oksidatif pada Dermatitis Atopik. Urin merupakan bahan

biologis yang ideal untuk melihat stres oksidatif karena dapat dilakukan secara noninvasif. Stres oksidatif merupakan salah satu jalur inflamasi pada DA dan dapat menyebabkan kerusakan DNA. Selain itu 8-OHdG urin merupakan salah satu hasil reaksi kerusakan dan perbaikan DNA yang dieliminasi oleh enzim *repair* yang disebabkan oleh stres oksidatif yang menggambarkan kerusakan oksidatif pada tubuh. Dan juga pengambilan sampel urin tidak menimbulkan intervensi atau rasa sakit pada anak (Indraprasta, *et al*, 2016). Biomarker urin menunjukkan indeks keseimbangan reduksi dan oksidasi (redoks) yang terintegrasi dalam periode waktu yang lebih lama dibandingkan dengan darah (Il'yasofa, *et al*, 2013). Sehingga 8-OHdG merupakan produk yang relatif berlimpah dan mudah terdeteksi sebagai hasil kerusakan DNA oksidatif dan dengan demikian dianggap sebagai penanda yang berguna dan relevan untuk terjadinya kerusakan oksidatif (Indraprasta, *et al.*, 2016).

Selain itu stres oksidatif dapat di evaluasi dengan menggunakan penanda kerusakan oksidatif seperti :

- *8-Hydroxy-deoxyguanosin* (8-OHdG) adalah modifikasi basa DNA yang diinduksi ROS karena serangan radikal hidroksil. 8-OHdG merupakan metode yang murah dan mudah terdeteksi dan bersifat *noninvasif* (Fenga, *et al*, 2017).
- *F2-Isoprostan*, merupakan produk peroksidasi lipid untuk menilai oksidasi lipid dan dapat diukur secara kuantitatif. *F2-Isoprostan* memerlukan evaluasi dan metode analisis komprehensif, selain itu

Isoprostan merupakan metode yang murah dan memberikan hasil yang akurat (Milne, *et al.*, 2015).

- *Malondialdehid* (MDA) merupakan produk dari peroksidasi lipid, yang digunakan untuk menilai oksidasi lipid. Selain itu MDA merupakan metode yang murah dan mudah didapat, dibandingkan produk peroksidasi lipid lainnya. Tetapi MDA mempunyai kekurangan yaitu : tidak adanya nilai normal dan tidak spesifik untuk penyakit tertentu sebab MDA dapat menginduksi beberapa penyakit sistemik dan kronis. Stabilitas MDA yang rendah dalam sampel biologis karena kecenderungannya yang tinggi untuk bereaksi dengan protein, asam amino, dan lain-lain (Cui, *et al.*, 2018).

J. Manifestasi Klinis Dermatitis Atopik

Manifestasi klinisnya adalah gatal, kulit kering, eksim yang tidak merata terutama pada lokasi flexura, eksudasi, dan penebalan serta terjadi perubahan warna kulit (Ji, 2016). Tanpa memandang usia, gatal-gatal yang terkait dengan DA umumnya berlanjut sepanjang hari dan memburuk pada malam hari, yang menyebabkan kurang tidur dan kualitas hidup (Kapur, S, *et al.*, 2018).

K. Kriteria Diagnosis Dermatitis Atopik

Pada penderita dermatitis atopik, diagnosis dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik berupa pemeriksaan morfologi lesi (efloresensi). Secara luas kriteria diagnosis yang digunakan yaitu kriteria Hanafin dan Rajka (Jam, H., 2017) :

1. Kriteria mayor Hanifin dan Rajka (3 gejala mayor atau lebih):

- Gatal
- Ada riwayat atopi keluarga atau individu
- Kejadian bersifat eksaserbasi
- Morfologi lesi dan distribusi yang khas sesuai umur

2. Kriteria minor Hanifin dan Rajka (3 gejala minor atau lebih):

- Pitiriasis alba
- Kulit kering
- Kemerahan pada wajah
- Peningkatan Ig E serum
- Kelilitis pada bibir
- Kemudahan mendapat infeksi *Staphylococcus aureus* dan herpes simpleks.
- Reaktivitas kulit tipe cepat
- Iktiosis
- Peradangan pada lipatan leher bagian depan
- Iktiosis/hiperkeratosis palmaris/keratosis pilaris
- *White dermatographisme*
- Peradangan di area kepala
- Papul perifokular hiperkeratosis
- Pitiriasis alba
- Peradangan di puting susu

SCORAD (*Score of atopic dermatitis*) merupakan suatu indeks yang dibuat oleh *The european task force on atopic* untuk menilai derajat keparahan pada penderita dermatitis atopik. SCORAD dapat menilai derajat keparahan inflamasi dermatitis atopik dengan menilai (A) luas luka diukur dengan menggunakan skala penilaian 0-100. (B) tanda-tanda inflamasi seperti eritema, likenifikasi, ekskripsi, krusta, indurasi, xerosis dan papul yang masing-masing dinilai dari skala 0-3. (C) keluhan gatal dan gangguan tidur yang masing-masing dinilai dengan *visual analogue scale* dari skala 0-10.

$$\text{Rumus SCORAD} = \mathbf{A/5+7B/2+C}$$

Pada dermatitis atopik SCORAD digolongkan menjadi 3 derajat keparahan yaitu :

1. Dermatitis atopik ringan (skor SCORAD <15): Kulit terasa kering dan gatal ringan, warna kulit berubah menjadi kemerahan, tidak disertai infeksi sekunder.
2. Dermatitis atopik sedang (skor SCORAD antara 15-40) : Kemerahan pada kulit, gatal, likenifikasi, infeksi kulit ringan maupun sedang, dan gangguan tidur.
3. Dermatitis atopik berat (skor SCORAD >40 : Kemerahan kulit, gatal, likenifikasi, gangguan tidur, dan infeksi kulit yang semuanya berat (Evina., 2015).

L. Antioksidan

Antioksidan memiliki peran yang sangat penting, terutama dalam menunda atau menghambat kerusakan sel. Stres oksidatif dapat dinetralkan atau dihentikan dengan meningkatkan pertahanan antioksidan (Nimse and Pal, 2015). Antioksidan merupakan molekul yang dapat menghambat reaksi radikal bebas (Nimse and Pal., 2015). Sehingga mampu melindungi tubuh dari proses inflamasi pada DA (Altika, S, dan Rahayu, S.R., 2017), dan dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, serta harapan hidup (umur panjang) (Tan LB., 2018). Selain itu antioksidan berfungsi menambahkan atau menghilangkan satu elektron untuk menetralkan ROS/RNS, sehingga radikal bebas menjadi stabil dan menghambat proses oksidasi serta mencegah kerusakan lipid, protein dan DNA (Nimse and Pal., 2015, Li, R, *et al.*, 2016). Ada beberapa faktor yang menyebabkan penurunan antioksidan antara lain infeksi bakteri, virus atau inflamasi kronik, proses penuaan, rendahnya asupan makanan, malnutrisi, malabsorpsi gizi, dan metabolisme gizi yang tidak adekuat (Andarina, R, dan Djauhari, T., 2017, Altika, S, dan Rahayu, S.R, 2017).

Sistem pertahanan antioksidan terdiri atas enzimatis dan *non* enzimatis. Antioksidan enzimatis terdiri atas *Superoksida Dismutase* (SOD), *Katalase* dan *Glutation Peroksidase* (GSH peroksidase), sedangkan antioksidan *non* enzimatis adalah alfa tokoferol (vitamin E), asam askorbat (vitamin C), glutathione. Antioksidan enzimatis dan non

enzimatik bekerja sama secara sinergis untuk menetralkan ROS dalam melindungi sel dari kerusakan oksidatif (Wang, *et al.*, 2017, Marrocco, I, *et al.*, 2017).

1. Antioksidan enzimatik

1.1. *Superoksida Dismutase* (SOD) adalah metaloenzim yang mengkatalis reaksi reduksi radikal anion superoksida ($O_2\bullet$) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2). Enzim ini merupakan antioksidan endogen paling kuat dalam sel, sehingga bertindak sebagai komponen sistem pertahanan lini pertama terhadap spesies oksigen reaktif (ROS). Didalam tubuh terdapat antioksidan enzimatik yang berupa superoksida dismutase dan metaloenzim karena aktivitasnya dipengaruhi pada kofaktor logam Mn, Fe, Zn, Cu (Ighodaro dan Akinloye., 2018).

1.2. *Catalase* adalah Enzim intraseluler, yang mengkatalis reaksi reduksi senyawa hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi oksigen (O_2) dan air (H_2O). Enzim ini menggunakan besi atau mangan sebagai kofaktor (Matschke, V, *et al.*, 2019)

1.3. *Glutathione Peroxidase* (GPx) adalah enzim intraseluler penting yang memecah hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air; dan peroksida lipid untuk alkohol yang sesuai terutama di mitokondria dan kadang-kadang dalam sitosol. Sebagian besar aktivitasnya tergantung pada kofaktor mikronutrien yang dikenal sebagai selenium. Peroksidase selenocysteine atau GPx berperan dalam

melindungi sel akibat stress oksidatif dan menghambat proses peroksidasi lipid. (Ighodaro dan Akinloye., 2018)

2. Antioksidan *nonenzimatik*

2.1. Antioksidan Alami

2.1.1. Vitamin A atau asam retinoat, merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang diperoleh dari tumbuhan dan hewan dan berperan dalam pertumbuhan maupun penglihatan dan perkembangan sel. Selain itu vitamin A berperan dalam melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan oleh stress oksidatif (Sinbad et al., 2019).

2.1.2. Vitamin C merupakan antioksidan kuat dengan kemampuan untuk menetralkan radikal bebas di dalam, dan di luar sel yang dengan bertindak langsung pada radikal peroksil atau secara tidak langsung dengan meningkatkan sifat antioksidan vitamin E, dan membantu untuk mengontrol peroksidasi lipid dari membran sel dan bahan nuklir sel. Menyerap, karena properti antioksidan yang terkenal, memperbaiki kerusakan DNA dengan mengurangi spesies oksigen reaktif atau melindungi protein yang terlibat dalam perbaikan DNA (Sinbad, *et al.*, 2019).

2.1.3. Vitamin E adalah senyawa yang larut dalam lemak yang dibagi menjadi tokoferol dan tokotrienol yang masing-masing terjadi dalam alpha, beta, gamma, dan bentuk delta. Peningkatan

konsentrasi alfa-tokoferol di hati ditemukan untuk memberikan perlindungan efek terhadap kerusakan oksidatif pada stres oksidatif. Alfa tokoferol melindungi membran sel dari peroksidasi lipid oleh anion radikal superoksida dan menetralkan radikal bebas lipid peroksid. Bentuk lain vitamin E seperti Gamma tokoferol telah terbukti meningkatkan peradangan, stres oksidatif, dan apoptosis pada luka diabetes oleh faktor nuklir kappa B, faktor nuklir (yang diturunkan dari eritroid 2) -seperti 2, dan sirtuin-1 (Sinbad, *et al.*, 2019).

2.1.4. Karotenoid adalah salah satu senyawa yang larut dalam lemak. Lycopene dan b-karoten adalah karotenoid yang menonjol di antara 600 senyawa yang berbeda. Karotenoid dikenal untuk menangkap radikal peroksid lebih efisien dibandingkan dengan ROS lainnya. Radikal peroksid yang dihasilkan dalam proses peroksidasi lipid dapat merusak lipid di dinding sel. Penetralkan radikal peroksid dapat mengganggu urutan reaksi dan mencegah kerusakan pada lipid seluler (Nimse dan Pal., 2015).

2.1.5. Polifenol adalah *phytochemical*, yang sebagian besar ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, teh, kopi, coklat, kacang-kacangan, sereal, dan minuman. Ada lebih dari 8000 polifenol yang diidentifikasi di alam dan fungsi utamanya adalah sebagai antioksidan dalam melindungi tubuh kita dari kerusakan radikal

bebas dan pertahanan terhadap radiasi UV atau agresi oleh pathogen (Ganesan dan Xu., 2018).

2.1.6. Katekin merupakan senyawa polifenolik-flavanol dari famili flavonoid yang ditemukan di berbagai tanaman, seperti teh hijau, anggur, dan produk-produk berbasis kakao. Katekin memiliki sifat antioksidan yang kuat, meskipun dalam beberapa kasus dapat bertindak dalam sel sebagai pro-oksidan. Katekin adalah penetralisir spesies oksigen reaktif (ROS), sehingga bermanfaat dalam mencegah penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif (Bernatoniene dan Kopustinskiene., 2018).

2.2 Antioksidan Sintetis

Antioksidan yang diberi zat aditif yang berperan sebagai pengawet makanan selama proses produksi, penyimpanan dan pengemasan. Antioksidan tersebut dapat mencegah kerusakan oksidatif dan menjaga tingkat nutrisi, rasa, dan tekstur sehingga kualitas tetap terjamin. Antioksidan ini selainn terdapat pada bahan makanan, juga terdapat pada suplemen makanan (Wilson, W, C., 2017). Berikut ini, jenis antioksidan sintetis yang digunakan pada makanan (Parwarta., 2016) :

- *Butil Hidroksi Anisol* (BHA)
- *Butil Hidroksi Toluene* (BHT)
- *Propil Galat* (PG)

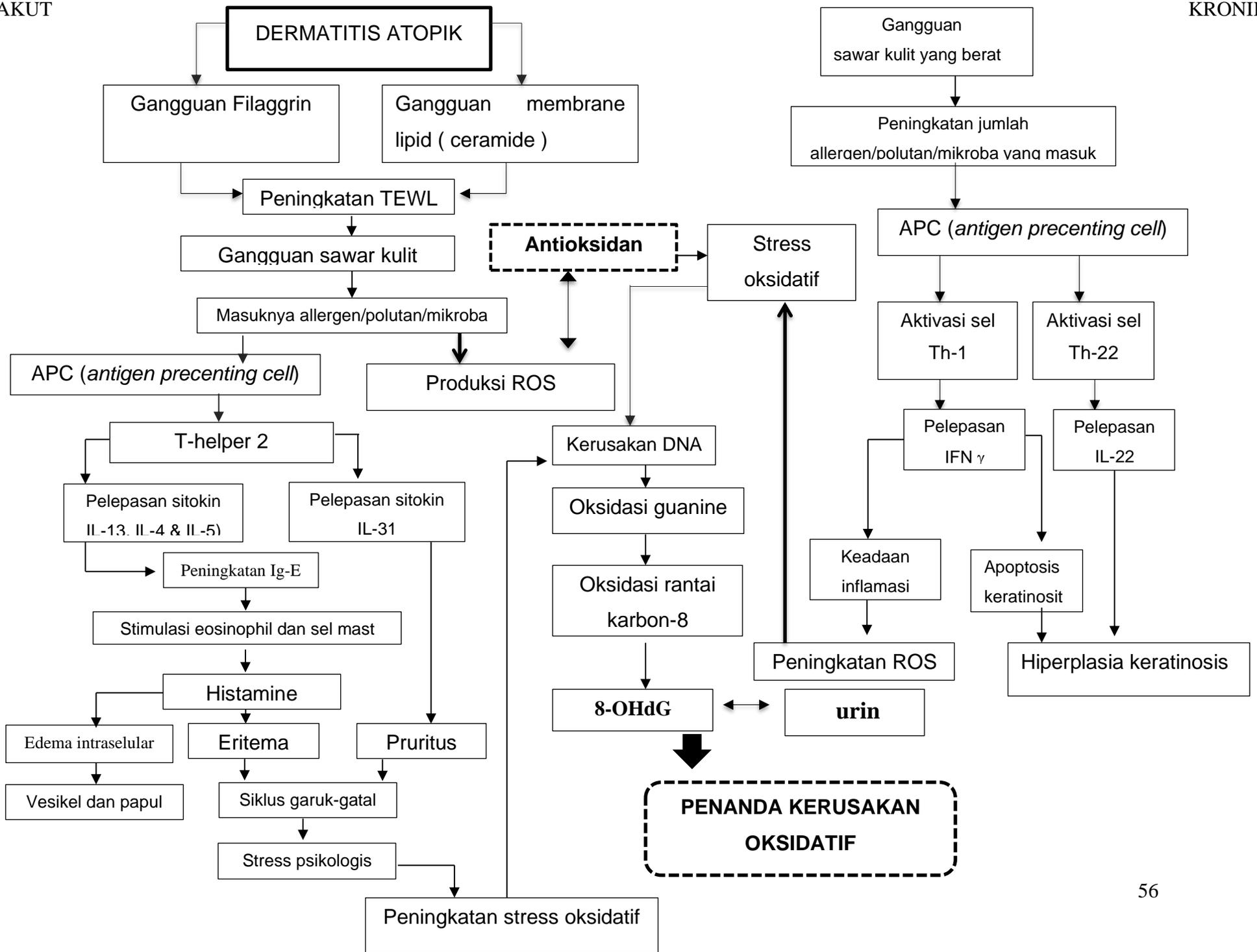
- *Tert-Butil Hidrosi Quinon (TBHQ)*

Peningkatan asupan antioksidan alami dapat membantu untuk mempertahankan status antioksidan. Oleh karena itu, diet dengan antioksidan sangat penting dalam mempertahankan sistem kekebalan tubuh, sehingga dapat membantu untuk mencegah timbulnya penyakit yang disebabkan oleh stress oksidatif (Nimse dan Pal., 2015).

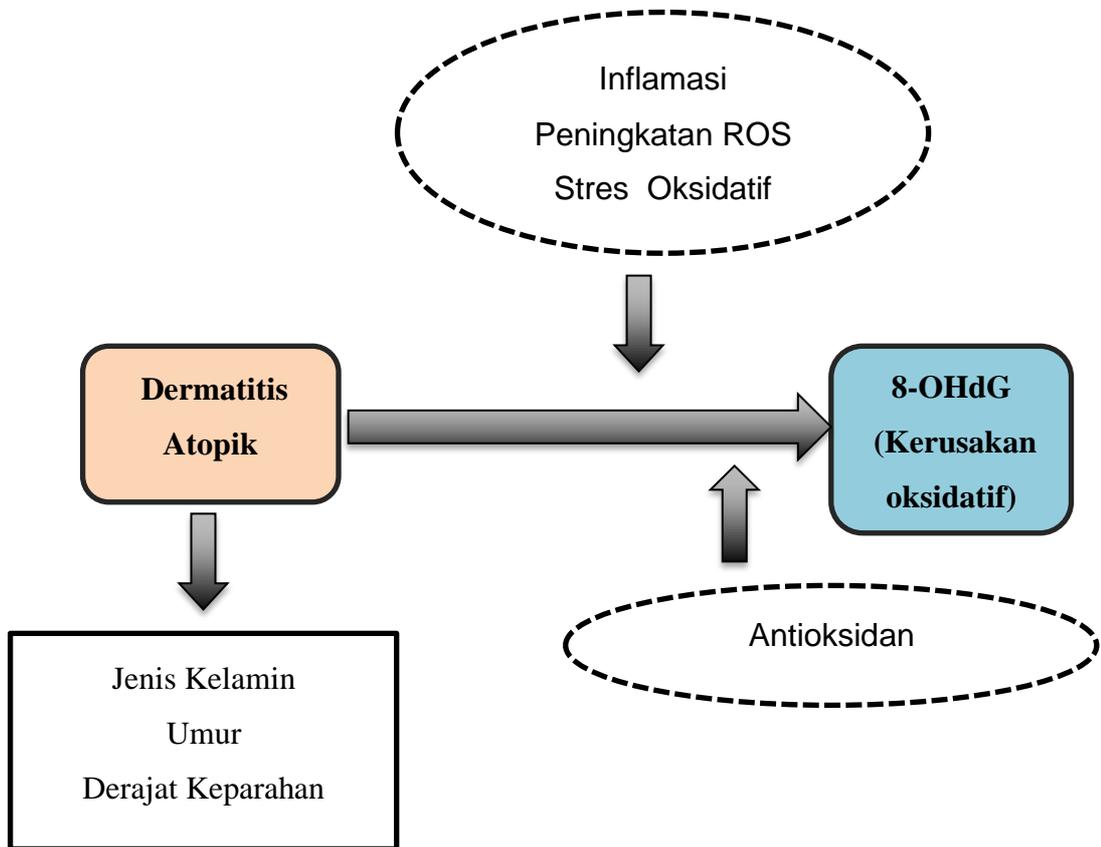
M. Kerangka Teori

AKUT

KRONIK

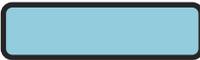


N. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

Keterangan :

-  : Variabel Independen
-  : Variabel Dependen
-  : Variabel Perancu
-  : Karakteristik Responden

O. Hipotesis

Kadar 8-OHdG urin lebih tinggi pada anak dengan dermatitis atopik

P. Definisi Operasional

Tabel 1 : Definisi Operasional

NO.	Variabel	Definisi Operasional	Unit	Skala
1.	Dermatitis atopik	Subyek yang secara klinis menunjukkan menderita penyakit dermatitis atopik berdasarkan kriteria hanifin dan rajka.		Nominal
2.	Kontrol sehat	Subyek yang secara klinis tidak menderita penyakit.		Nominal
3.	8-OHdG	8-OHdG merupakan produk dari hasil oksidasi guanin yang di ekskresikan dalam urin yang digunakan sebagai marker penanda kerusakan oksidatif.	ng/ml	Interval
4.	Derajat Keparahan	1. Ringan (skor SCORAD <15): Kulit terasa kering dan gatal ringan, warna kulit berubah menjadi kemerahan, tidak disertai infeksi sekunder.		Interval

		<p>2. Sedang (skor SCORAD antara 15-40) : Kemerahan pada kulit, gatal, likenifikasi, infeksi kulit ringan maupun sedang, dan gangguan tidur.</p> <p>3. Berat (skor SCORAD >40) : Kemerahan kulit, gatal, likenifikasi, gangguan tidur, dan infeksi kulit yang berat</p>		
--	--	---	--	--