

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lansia

2.1.1 Definisi Lansia

Undang-Undang Nomor 13 Tahun 1998 tentang kesejahteraan lansia menetapkan, bahwa batasan umur lansia di Indonesia adalah 60 tahun ke atas. Pada saat ini umur harapan hidup di Indonesia sekitar 72 tahun dengan rerata perempuan lebih tinggi daripada laki-laki.¹

2.1.2 Fisiologis Lansia

Teori radikal bebas menyebutkan mitokondria bertanggung jawab atas kebanyakan reaksi radikal bebas dalam sel-sel. Mitokondria menghasilkan radikal bebas secara terus-menerus sepanjang hidup manusia. Komponen dalam sel tersebut menggunakan oksigen untuk menghasilkan energi dan secara otomatis terlibat dalam menghasilkan radikal bebas spesies oksigen, *reactive oxygen species* (ROS).

ROS dihasilkan apabila radikal bebas yang dihasilkan dari aktifitas tubuh, terpapar dengan molekul oksidan dari lingkungan (polusi, radiasi), nutrisi atau keadaan patologis. ROS (H_2O_2 , O_2^* , $\cdot OH$) dapat mengubah DNA, protein dan membran fosfolipid. Reaktifitas dari setiap radikal bebas bervariasi namun dapat menyebabkan kerusakan yang parah pada molekul-molekul biologis, terutama DNA, protein dan lemak.³

2.1.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penuaan

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penuaan diantaranya, radikal bebas yang merupakan penyebab penuaan dan antioksidan yang merupakan substansi yang dapat menghentikan sebagian besar mutasi-mutasi DNA sehingga dapat menghambat proses kemerosotan sel dari banyak segi.^{4,12}

2.1.4 Teori penuaan

2.1.4.1 Teori telomere

Ujung kromosom terdapat sekuen pendek DNA nontranskripsi yang dapat diulang berkali-kali (TTAG8GG), yang dikenal sebagai telomere. Sekuen telomere ini tidak seluruhnya terkopi sepanjang sintesis DNA menuju ke mitosis. Sebagai hasilnya, ekor untaian tunggal DNA ditinggal di ujung setiap kromosom; ini akan dibuang dan, pada setiap pembelahan sel, telomere menjadi pendeksel. Pada saat sel somatik bereplikasi, satu potongan kecil tiap susunan telomere tidak berduplikasi, dan telomere memendek secara progresif. Akhirnya, setelah pembelahan sel yang multiple, telomere yang terpotong parah diperkirakan mensinyal proses penuaan sel. Namun demikian, pada sel germ dan sel stem panjang telomere diperbaiki setelah pembelahan tiap sel oleh enzim khusus yang disebut telomerase.

Pemendekan telomere dapat menjelaskan batas replikasi sel. Hal ini didukung oleh penemuan bahwa panjang telomer berkurang sesuai umur individu darimana kromosom didapat. Dari pengamatan jangka panjang bahwa fibroblast manusia dewasa

normal pada kultur sel, memiliki rentang masa hidup tertentu; fibroblast berhenti membelah dan menjadi menua setelah kira-kira 50 kali penggandaan. Fibroblast neonatus mengalami sekitar 65 kali penggandaan sebelum berhenti membelah, sementara itu fibroblast pada pasien dengan progeria, yang berusia premature, hanya memperlihatkan 35 kali penggandaan atau lebih. Menuanya fibroblas manusia dalam biakan dapat dihindari secara parsial dengan melumpuhkan gen RB dan TP 53. Namun sel ini akhirnya juga mengalami suatu krisis, yang ditandai dengan kematian sel masif.

2.1.4.2 Teori “*wear and tear*”

Teori ini mengemukakan bahwa hilangnya sel secara normal akibat dari perubahan dalam kehidupan sehari-hari dan penumpukan rangsang subletal dalam sel yang berakhir dengan kegagalan sistem yang cukup besar sehingga keseluruhan organisme akan mati. Teori ini memberikan penjelasan yang baik mengapa kegagalan jantung dan system saraf sentral merupakan penyebab yang sering pada kematian; sel-sel yang mempunyai fungsi penting pada jaringan ini tidak mempunyai kemampuan regenerasi. Teori ini sama sekali tergantung pada pandangan statistik penuaan. Pada teori ini kita mempunyai harapan hidup yang sama bagi setiap individu, namun perubahan panjang umur setiap individu diakibatkan oleh perubahan pola hidup dari individu itu sendiri.

Berbagai mekanisme seluler dan subseluler yang diperkirakan sebagai penyebab kesalahan penumpukan yang menyebabkan terjadinya penuaan sel adalah:

ikatan silang protein, ikatan silang DNA, mutasi dalam DNA yang membuat gen yang penting tidak tersedia atau berubah fungsinya, kerusakan mitokondria, cacat lain dalam penggunaan oksigen dan nutrisi.

2.1.4.3 Teori radikal bebas

Radikal bebas diartikan sebagai molekul yang relatif tidak stabil, mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan diorbit luarnya. Molekul tersebut bersifat reaktif dalam mencari pasangan elektronnya. Jika sudah terbentuk dalam tubuh maka akan terjadi reaksi berantai dan menghasilkan radikal bebas baru yang akhirnya jumlahnya terus bertambah.¹³

Oksigen yang kita hirup akan diubah oleh sel tubuh secara konstan menjadi senyawa yang sangat reaktif, dikenal sebagai senyawa reaktif oksigen yang diterjemahkan dari reactive oxygen species (ROS), satu bentuk radikal bebas. Peristiwa ini berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 di hati. Produksi ROS secara fisiologis ini merupakan konsekuensi logis dalam kehidupan aerobik.³

Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis tersebut (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan (emisi kendaraan bermotor dan industri, asbes, asap rokok dan lain-lain), radiasi ionisasi, infeksi bakteri, jamur dan virus, serta paparan zat kimia (termasuk obat) yang bersifat mengoksidasi.

Ada berbagai jenis ROS, contohnya adalah superoksida anion, hidroksil, peroksil, hydrogen peroksida, singlet oksigen, dan lain sebagainya.³

Didalam tubuh manusia sendiri juga dilengkapi oleh system defensive terhadap radikal bebas tersebut berupa perangkat antioksidan enzimatis (*gluthatione, ubiquinol, catalase, superoxide dismutase, hydroperoksidase* dan lain sebagainya).

Sebenarnya radikal bebas, termasuk ROS, penting artinya bagi kesehatan dan fungsi tubuh yang normal dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah dan organ-organ dalam tubuh kita. Namun bila dihasilkan melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler, maka dia akan menyerang sel itu sendiri. Struktur sel yang berubah turut merubah fungsinya, yang akan mengarah pada proses munculnya penyakit.³

Stres oksidatif adalah ketidak seimbangan antara radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum: kurangnya antioksidan dan **kelebihan** produksi radikal bebas. Keadaan stres oksidatif membawa pada kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, menyebabkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya penyakit.³

2.1.4.4 Teori genetika

Proses penuaan kelihatannya mempunyai komponen genetik. Hal ini dapat dilihat dari pengamatan bahwa anggota keluarga yang sama cenderung hidup pada umur yang sama dan umurnya mempunyai umur yang rata-rata sama, tanpa mengikut

sertakan meninggal akibat kecelakaan dan penyakit. Mekanisme penuaan yang jelas secara genetik belumlah jelas, tetapi penting jadi catatan bahwa lamanya hidup kelihatannya diturunkan melalui garis wanita dan seluruh mitokondria mamalia berasal dari telur dan tidak ada satupun dipindahkan melalui spermatozoa. Pengalaman kultur sel sugestif bahwa beberapa gen yang mempengaruhi penuaan terdapat pada kromosom 1, tetapi bagaimana cara mereka mempengaruhi penuaan masih belum jelas. Disamping itu terdapat juga “eksperimen alami” yang baik dimana beberapa manusia dengan kondisi genetik yang jarang (progerias) seperti sindroma Werner menunjukkan penuaan yang premature dan meninggal akibat penyakit usia lanjut seperti aterosklerosis berat pada usianya yang masih belasan tahun atau permulaan remaja. Serupa dengan itu, penderita sindroma Down pada umumnya proses penuaannya lebih cepat dibandingkan dengan populasi lain. Disamping itu fibroblasnya mampu membelah dalam jumlah lebih sedikit di dalam kultur dibandingkan dengan control yang umurnya sama. Tetapi ini masih sangat jauh dari bukti akhir bahwa penuaan merupakan kondisi genetik; hal ini hanya menunjukkan kepada kita bahwa beberapa bentuk penuaan dipengaruhi oleh mekanisme genetik.

2.1.5 Radikal bebas

Molekul terdiri dari atom dan elektron. Elektron cenderung untuk berpasangan. Suatu keadaan dimana terdapat molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan dikenal sebagai radikal bebas. Elektron yang tidak mempunyai pasangan akan mencari elektron lain untuk dijadikan pasangan. Oleh sebab itu radikal bebas akan menyerang

molekul terdekat untuk mendapatkan elektron. Dengan demikian radikal bebas akan menyebabkan kehancuran molekul lain. Apabila menimpa DNA, radikal bebas menyebabkan mutasi-mutasi yang dapat memacu sel-sel berlaku menyimpang. Kerusakan secara terus menerus oleh radikal bebas ini akan menyebabkan penuaan atau degenerasi.¹³

Banyak terdapat faktor yang mempengaruhi terbentuknya radikal bebas, antaranya adalah sinar matahari, zat kimia, zat pengawet, pewarna dan pelezat makanan, polusi udara, dan pengobatan dengan sinar ultra violet jangka panjang. Radikal bebas juga bisa dibentuk dari tubuh manusia. Contohnya radikal bebas yang terbentuk sepanjang proses produksi energi oleh mitokondria yang menggunakan oksigen sebagai bahan utamanya. Akhir dari proses metabolik tersebut akan menghasilkan radikal bebas yang akan merusak sel-sel tubuh yang seterusnya menyebabkan penuaan.⁴

2.1.6 Antioksidan

Antioksidan adalah bahan kimia yang dapat memberikan sebuah elektron yang diperlukan radikal bebas, tanpa menjadikan dirinya berbahaya. Antioksidan bekerja sebagai penawar radikal bebas yang merusak, menghentikan serangan radikal bebas sehingga degenerasi dihambat atau proses penuaan diperlambat. Antioksidan yang ada dalam makanan antara lain zink, vitamin B, vitamin E, vitamin C, selenium, kalsium,

beta karoten, magnesium, dan koenzim Q-10. Semuanya mempunyai cara kerja dan efek yang berbeda.¹⁴

2.2 Malondialdehid (MDA)

2.2.1 Definisi MDA

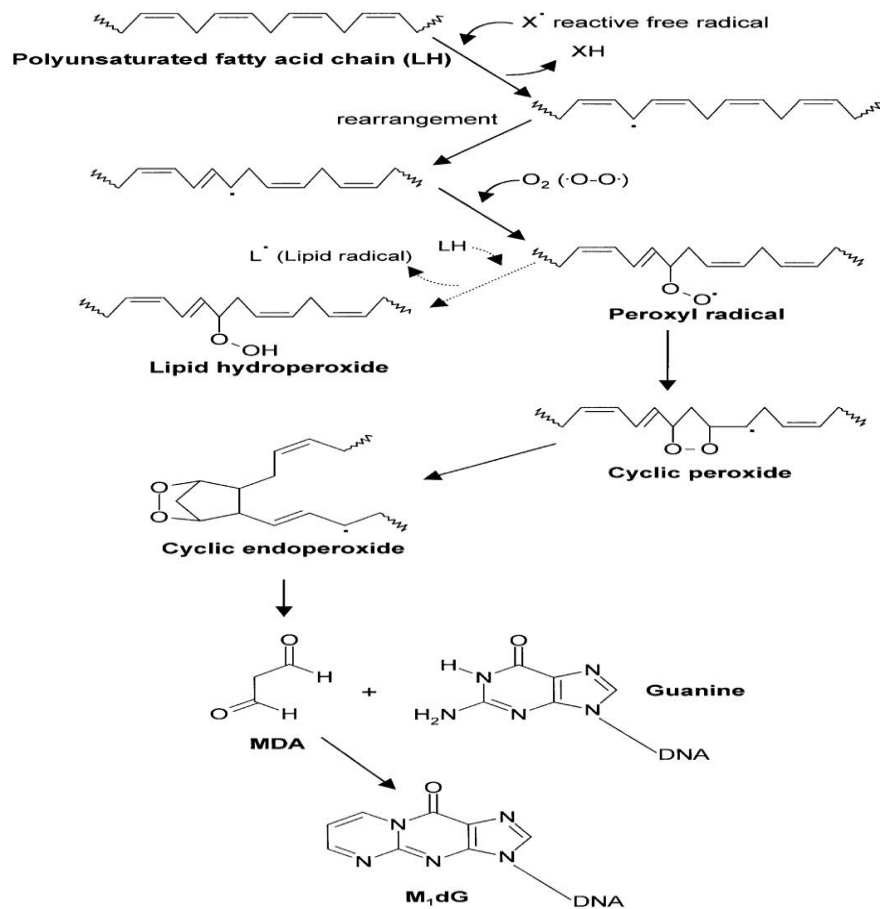
Malondialdehid adalah senyawa *dialdehida* yang merupakan produk akhir peroksidasi lemak tak jenuh dalam tubuh oleh radikal bebas. Tingginya kadar MDA dalam plasma, merupakan ukuran dimana terjadi peningkatan radikal bebas dan penurunan antioksidan dalam tubuh. MDA bersifat toksin terhadap sel dan dapat menimbulkan perubahan pada DNA bahkan sampai oksidasi lesi mutagenik.¹⁵

2.2.2 Produksi dan metabolisme MDA

Produksi dan metabolisme MDA dapat dijelaskan sebagai berikut, radikal bebas oksigen (O_2^*) diproduksi melalui proses enzimatik dan non enzimatik. Sel-sel tubuh yang dapat membentuk radikal bebas oksigen dan H_2O_2 adalah sel polimorfonuklir, monosit dan makrofag. Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan SOD dan ion Cu^{2+} menjadi H_2O_2 . H_2O_2 ini banyak diproduksi di mitokondria dan mikrosom. H_2O_2 ini dapat menembus membran sel sedangkan superoksida anion (O_2^*) tidak. Hidrogen peroksida ini merupakan oksidan yang kuat oleh karena dapat bereaksi dengan berbagai senyawa.¹⁶

Sebagai sistem pertahanan tubuh, H_2O_2 oleh katalase dapat diubah menjadi H_2O dan O_2^* . Selain itu H_2O_2 oleh enzim glutathion peroksidase diubah pula menjadi H_2O . Pada stress oksidatif, radikal bebas oksigen dan H_2O_2 yang terbentuk akan berlebihan, sehingga sistem proteksi tubuh seperti enzim katalase dan glutathion peroksidase tidak dapat lagi menetralkan semua radikal bebas oksigen yang terbentuk. Selanjutnya jika H_2O_2 bereaksi dengan dengan Fe^{+2} dan Cu^{+2} maka terbentuklah radikal bebas hidroksil melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss. Radikal hidroksil adalah spesies yang sangat reaktif. Membran sel terdiri dari banyak komponen penting yaitu fosfolipid, glikolipid, (keduanya mengandung asam lemak tak jenuh) dan kolesterol. Asam lemak tak jenuh ini sangat peka terhadap radikal hidroksil.¹⁶

Kemampuan radikal hidroksil ini akan membentuk reaksi rantai dengan satu atom hidrogen dari membran sel dan terbentuk peroksida lipid. Kelanjutan dari reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa aldehid yang memiliki daya perusak yang tinggi terhadap sel-sel tubuh antara lain malondialdehid, 4-hidroksinena, etana dan pentana. Demikian pula dengan DNA dan protein juga mengalami kerusakan yang seringkali cukup hebat.¹⁶



Gambar 2. Reaksi peroksidasi lipid.¹⁷

2.2.3 Pengukuran kadar MDA

Radikal bebas memiliki waktu paruh yang sangat pendek sehingga sulit diukur dalam laboratorium. Kerusakan jaringan lipid akibat SOR dapat diperiksa dengan mengukur senyawa MDA yang merupakan produk peroksidasi lipid. Produksi SOR secara tidak langsung dinilai dengan kadar peroksidasi lipid.

Pengukuran kadar MDA serum dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu sebagai berikut :

2.2.3.1 Tes *thiobarbituric acid-reactive substance* (TBARS)

Dasar pemeriksaan adalah reaksi spektrofotometrik sederhana, dimana satu molekul MDA akan terpecah menjadi 2 molekul 2-asam thiobarbiturat. Reaksi ini berjalan pada pH 2-3. TBA akan memberikan warna pink-chromogen yang dapat diperiksa secara spektrofotometrik.

Tes TBA selain mengukur kadar MDA yang terbentuk karena proses peroksidasi lipid juga mengukur produk aldehyd lainnya termasuk produk non-volatil yang terjadi akibat panas yang ditimbulkan pada saat pengukuran kadar MDA serum yang sebenarnya. Kadar MDA dapat diperiksa baik di plasma, jaringan maupun urin.¹⁸

Beberapa metode pengukuran TBA adalah sebagai berikut :

1) Pengukuran reaksi TBA

a. Pengukuran reaksi TBA dengan metode kolorimetri

Pengukuran reaksi TBA dengan metode kolorimetri dengan spektrofotometer merupakan kadar MDA yang paling sering dilakukan. Metode yang digunakan adalah metode Yagi. Metode ini mudah dilakukan akan tetapi bersifat tidak spesifik oleh karena mengukur produk aldehyd lainnya.¹⁹

b. Pengukuran reaksi TBA dengan metode fluoresens

Metode ini memiliki keunggulan dibanding metode kolorimetri oleh karena tidak terganggu oleh beberapa substansi produk reaksi TBA yang larut air. Pemeriksaan dilakukan dengan metode spektrofotometri.

2) Pengukuran MDA-TBA dengan HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Metode ini secara spesifik dapat mengukur kompleks MDA-TBA, sehingga pengukuran kadar MDA lebih akurat. Namun demikian metode ini membutuhkan kondisi asam dengan suhu tinggi sehingga tetap ada kemungkinan terbentuknya MDA yang bukan karena peroksidasi lipid.

2.2.3.2 Pengukuran kadar MDA serum bebas dengan metode HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

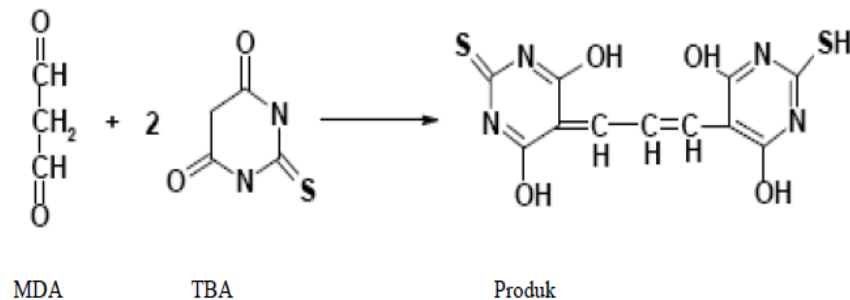
Merupakan metode pengukuran kadar MDA serum yang paling sensitif dan spesifik. MDA bukan produk yang spesifik dari proses peroksidasi lipid sehingga dapat menimbulkan positif palsu yang berakibat nilai duga positif yang rendah, dan telah dilaporkan dapat meningkatkan spesifisitas pada pemeriksaan kadar MDA serum.

2.2.3.3 Analisis MDA metode Kolorimetri

Analisis MDA merupakan analisis radikal bebas secara tidak langsung dan mudah dalam menentukan jumlah radikal bebas yang terbentuk. Analisis radikal bebas

secara langsung sangat sulit dilakukan karena senyawa radikal sangat tidak stabil dan bersifat elektrofil serta reaksinya pun berlangsung sangat cepat.

Pengukuran MDA dapat dilakukan dengan pereaksi *thiobarbituric acid* (TBA) dengan mekanisme reaksi penambahan nukleofilik membentuk senyawa MDA-TBA. Senyawa ini berwarna merah jambu yang dapat diukur intensitasnya dengan menggunakan spektrofotometer. Metode ini merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur keberadaan radikal bebas dan peroksidasi lipid, mempunyai kepekaan yang cukup tinggi, mudah diaplikasikan untuk berbagai sampel pada berbagai tahap oksidasi lipid.¹⁸



Gambar 3 : Reaksi MDA-TBA.¹⁸

Nilai normal Kadar MDA lebih dari 4 $\mu\text{mol/l}$ dengan mengukur TBARS dengan metode kolorimetri.

2.2.4 Hal yang berpengaruh terhadap kadar MDA

Kadar MDA dapat dipengaruhi antara lain oleh faktor usia, aktivitas enzim (*superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase*), asupan antioksidan (vitamin C, E, β -karoten, dan lain-lain), penyakit, dan lingkungan (polusi dan radiasi). Namun dalam hal ini, kadar MDA tidak memiliki nilai normal.¹⁶ Penelitian diberkeley dan oakland kalifornia tahun (1999) pada 298 orang sehat umur antara 19 – 78 tahun , didapatkan perbedaan bermakna pada perokok, tetapi tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan perbedaan umur, ras dan *body mass index* (BMI).⁶